



## 저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

의학박사 학위논문

항우울제 사용이 교통사고로 인한  
사망 및 허혈성 뇌졸중 발생에  
미치는 영향

Impacts of antidepressant use  
on deaths from road traffic accidents and  
ischemic stroke

2020년 8월

서울대학교 대학원  
의학과 예방의학 전공  
권 경 은



## 초 록

**배경 및 목적:** 우울증은 건강수명을 줄이는 주요 인자 중 하나이자 삶의 질을 떨어뜨리고 높은 사회경제적 부담을 나타내는 질환이며 우울증 치료를 위하여 가장 널리 사용되는 방법인 항우울제는 현대 사회에서 가장 많이 처방되는 약물 중 하나이다. 항우울제의 사용이 지속적으로 증가함에 따라 다양한 이상반응들이 보고되면서 안전성에 대한 관심 또한 높아지고 있으나 항우울제의 항콜린성 작용 또는 히스타민 수용체 억제 작용과 관련된 졸음유발, 인지능력 및 집중력 저하 등으로 발생할 수 있는 유해사례 가운데 성인인구에서 교통사고로 인한 사망 발생에 미치는 영향과, 항우울제의 세로토닌 수용체 억제 작용과 관련되어 심혈관계에 미치는 영향으로 인하여 유발될 가능성이 있는 대표적인 유해사례인 노인인구에서 허혈성 뇌졸중 발생에 미치는 영향에 대해서는 선행 연구들에서 일관되지 않은 결과를 보고하고 있어 논쟁의 여지가 있다. 이에 본 연구에서는 환자-교차연구를 통하여 국내 성인 운전자에서 항우울제 복용 후 교통사고로 인한 사망 발생 위험을, 코호트연구를 통하여 국내 노인 우울증환자에서 사용된 항우울제의 세로토닌 수용체 친화도에 따른 허혈성 뇌졸중 발생 위험을 비교, 평가하고자 하였다.

## [교통사고로 인한 사망위험도 연구]

**방법:** 도로교통공단의 교통사고분석시스템 데이터베이스에서 2010년에서 2014년 기간 내 교통사고로 사망한 운전자에 대하여 국민건강보험공단의 건강보험 데이터베이스를 연계한 자료원을 이용하여 환자-교차연구를 수행하였다. 2010년 1월부터 2014년 12월까지 교통사고로 입원한 운전자 중 국민건강보험공단 건강보험 데이터베이스와 주민등록번호로 연결이 가능하며 사고발생 이전 1년 이내에 의료기관 방문기록이 있고 항우울제 처방기록이 있는 환자를 연구대상자로 정의하였고, 사고 발생 시 음주운전으로 분류된 경우는 제외하였다. 위험기간과 대조기간은 각각 30일로 정의하고, 1:4 매칭을 시행하였다. 잔류효과를 최소화하기 위한 대조기간과 위험기간 사이 휴약기간은 180일로 정의하였으며, 60, 90, 120, 150일 각각에 대한 민감도분석을 수행하였다. 또한 항우울제의 사용이 시간의 흐름에 증가한 경향성을 보정한 환자-환자시간대조군연구를 추가로 수행하였고, 조건부로지스틱회귀분석을 통해 위험도와 95% 신뢰구간을 산출하였다.

**결과:** 전체 연구대상자 1,250명에 대한 환자-교차연구 결과 30일 이내 항우울제를 복용한 경우 교통사고로 인한 사망 발생 위험이 약 30% 증가하였고( $OR=1.32$  (95% CI: 1.03-1.70)), 약물군 별로는 TCAs를 제외한 모든 군에서 유의하게 높은 위험도를

나타내었다. 또한 65세 미만에서, CCI 점수가 5점 초과인 연구대상자에서, 책임점수가 12점 미만으로 사고가 운전자의 책임으로 인하여 발생하였다고 간주되는 경우에서, 우울증 진단 기록이 있는 환자에서 교통사고로 인한 사망 발생에 있어 통계적으로 유의한 위험도를 나타내었다. 하지만 약물의 사용량 변화를 보정한 환자-환자시간대조군연구에서는 교통사고로 인한 사망 발생 위험도가 모든 군에서 통계적으로 유의하지 않았다. 시간의 흐름에 따른 처방량의 변화를 보이지 않은 약물 중 paroxetine을 복용한 운전자에서 교통사고로 인한 사망 발생 위험이 4.80배 유의하게 증가하는 것을 확인하였다.

### **[허혈성 뇌졸중 발생 위험도 연구]**

**방법:** 건강보험공단 노인코호트자료를 이용하여 후향적 코호트 연구를 수행하였다. 2003년 1월 1일부터 2015년 12월 31일까지 우리나라 전국에 소재한 의료기관을 방문한 60세 이상 노인 중 최소 1회 이상 우울증으로 진단받은 기록이 있는 환자를 연구모집단으로 선정하고, 과거에 뇌졸중을 비롯한 뇌혈관질환으로 진단받은 기록이 있거나 이전 1년간 항우울제를 처방받은 기록이 있는 경우를 연구 대상에서 제외하였다. 연구 대상 약물은 연구기간 동안 우리나라 급여목록에 등재되어 있는 항우울제 전체로, 세로토닌 수용체에 대한 친화도에 따라 세 그룹으로 나누어

항우울제 비복용군과 허혈성 뇌졸중 발생 위험도를 비교하였다. 군 간 비교성을 높이기 위하여 성향점수를 이용한 표준화이환비를 적용하고, 각 군을 추적관찰하여 허혈성 뇌졸중 발생으로 인한 첫 번째 입원 또는 응급실 방문 여부를 확인하였다. 콕스비례위험모델을 이용하여 교란 요인을 보정하고 세로토닌 재흡수 억제 정도에 따라 분류한 각 군에서 항우울제 비복용군 대비 허혈성 뇌졸중 발생 위험도와 95% 신뢰구간을 산출하였다.

**결과:** 허혈성 뇌졸중 발생 위험도 연구에 포함된 전체 연구대상자는 35,516명으로 항우울제 비사용군 6,621명, 약한 세로토닌 재흡수 억제제 복용군 14,082명, 중간 세로토닌 재흡수 억제제 복용군 14,967명이었으며, 강한 세로토닌 재흡수 억제제 복용군은 6,467명이었다. 우울증 환자에서 허혈성 뇌졸중의 발생률은 항우울제 비사용군에서 1,000인년당 51.18건, 약한 세로토닌 재흡수 억제군에서 48.51건, 중간 세로토닌 재흡수 억제군 50.95건, 강한 세로토닌 재흡수 억제군에서 53.76건으로 나타났다. 연구대상자의 특성을 고려하여 성향점수를 산출한 후 표준화이환비가중치를 적용하여 비교성을 확보한 코호트에서 교란변수를 보정하여 허혈성 뇌졸중 발생 위험도를 비교 분석한 결과, 강한 세로토닌 재흡수 억제제를 복용한 환자군에서 항우울제를 복용하지 않은 우울증 환자군 대비 1.24배 높은 위험도를 나타내었다. 또한

최소 28일 또는 14 DDD 이상 세로토닌 재흡수 억제 정도가 강한 항우울제를 지속 복용 하였거나, 56일 이상 또는 56 DDD 이상 중간 세로토닌 재흡수 억제제를 복용한 노인 우울증 환자에서 허혈성 뇌졸중의 발생 위험이 최고 1.51배 증가하는 것으로 나타났다.

**결론:** Paroxetine의 복용이 교통사고로 인한 사망의 발생 위험을 증가시켰으며, 노인 우울증 환자에서 28일 이상 세로토닌 억제 정도가 강한 항우울제를 지속 복용하거나 56일 이상 중간 세로토닌 재흡수 억제제를 지속 복용하는 경우 허혈성 뇌졸중의 발생 위험이 높아지는 것으로 나타났다. 이를 통해, 운전이 필요한 우울증 환자의 치료에 있어 paroxetine 보다는 다른 SSRI 계열 약물의 처방을 일차적으로 권고하는 것을 고려할 수 있으며, 노인에서 항우울제 처방 시 세로토닌 재흡수 억제 정도에 따른 허혈성 뇌졸중 발생 가능성을 고려한 주의가 요구될 수 있다.

---

주요어: 우울증, 항우울제, 세로토닌 재흡수 억제, 교통사고, 허혈성 뇌졸중, 환자-교차연구, 후향적 코호트

학 번: 2014-30595



\* 본 논문의 내용 중 항우울제 사용이 교통사고로 인한 사망 및 허혈성 뇌졸중 발생에 미치는 영향에 대한 연구는 Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology (Yang BR, Kwon KE, Kim YJ et al. The association between antidepressant use and deaths from road traffic accidents: a case-crossover study. Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology. 2019; 54:485–495.)에 출판 완료된 내용임.

# 목 차

초록 .....	i
목차 .....	vii
List of Tables .....	x
List of Figures .....	xii
<b>I. 서론 .....</b>	<b>1</b>
1.1 연구배경 .....	1
1.1.1 항우울제 사용이 교통사고 발생에 미치는 영향 .....	4
1.1.2 항우울제 사용이 허혈성 뇌졸중 발생에 미치는 영향 .....	6
1.2 연구목적 .....	11
<b>II. 연구방법 .....</b>	<b>12</b>
2.1 교통사고로 인한 사망위험도 연구 .....	12
2.1.1 연구자료 .....	12
2.1.2 연구대상자 선정 .....	14
2.1.3 위험기간과 대조기간의 선정 .....	15
2.1.4 항우울제의 노출 측정 .....	16
2.1.5 통계분석 .....	18
2.2 허혈성 뇌졸중 발생 위험도 연구 .....	25

2.2.1 연구자료.....	25
2.2.2 연구대상자 선정.....	26
2.2.3 연구대상 약물 및 약물노출의 정의.....	27
2.2.4 결과변수.....	28
2.2.5 공변량 정보 수집.....	29
2.2.6 통계분석.....	30
2.3 연구윤리.....	39
<b>Ⅲ. 연구결과.....</b>	<b>40</b>
3.1 교통사고로 인한 사망위험도 연구.....	40
3.1.1 연구대상자 선정.....	40
3.1.2 연구대상자의 특성.....	42
3.1.3 항우울제 복용과 교통사고로 인한 사망 발생 간의 연관성 분석.....	46
3.2 허혈성 뇌졸중 발생 위험도 연구.....	57
3.2.1 연구대상자 선정.....	57
3.2.2 연구대상자의 특성.....	58
3.2.3 항우울제 복용 양상.....	59
3.2.4 세로토닌 수용체 친화도에 따른 허혈성 뇌졸중 발생 위험 평가.....	66
<b>Ⅳ. 고찰.....</b>	<b>87</b>
4.1 교통사고로 인한 사망위험도 연구.....	87
4.2 허혈성 뇌졸중 발생위험도 연구.....	95

V. 결론.....	108
VI. 참고문헌.....	110
VII. Abstract .....	123
VIII. Supplement Tables.....	127

# List of Tables

Table 1. Studies on relationship between antidepressants and road traffic accidents in drivers. ....	5
Table 2. Studies on relationship between antidepressants and ischemic stroke in elderly population. ....	8
Table 3. List of study drugs and characteristics; antidepressants.....	17
Table 4. ICD-10 codes and weights for Charlson Comorbidity Index.....	21
Table 5. Scoring table for responsibility analysis. ....	23
Table 6. Characteristics of study population.....	43
Table 7. Characteristics of fatal road traffic accidents.....	44
Table 8. Frequency and proportion of prescribed antidepressants .....	45
Table 9. Risk of fatal road traffic accidents associated with the use of antidepressant according to the class of antidepressants. ....	48
Table 10. Risk of fatal road traffic accidents associated with the use of antidepressant: total risk and stratified analysis according to age, Charlson comorbidity index, responsibility score, and presence of depression.....	50
Table 11. Sensitivity analysis for the risk of fatal road traffic accidents in antidepressant users with respect to washout periods. ....	51
Table 12. Case-case-time-control analysis for the risk of fatal road traffic accidents according to the use of all antidepressants, SSRIs, SNRIs,	

escitalopram, and duloxetine.....	56
Table 13. Baseline characteristics of study population before SMR weighting .....	61
Table 14. Baseline characteristics of study population after SMR weighting .....	63
Table 15. Frequency and proportion of prescribed antidepressants .....	65
Table 16. Incidence rates of ischemic stroke according to age and gender ...	68
Table 17. Risk of ischemic stroke associated with the use of antidepressants according to the degree of serotonin reuptake inhibition .....	72
Table 18. Risk of ischemic stroke associated with the use of antidepressants according to the prescribed duration .....	74
Table 19. Risk of ischemic stroke associated with the use of antidepressants according to the mean prescribed daily dose .....	76
Table 20. Risk of ischemic stroke associated with the use of antidepressants according to the cumulative prescribed dose.....	76
Table 21. Risk of ischemic stroke associated with the use of individual antidepressants.....	78
Table 22. Risk of ischemic stroke associated with the use of antidepressant: total risk and stratified analysis according to age, gender, mean prescribed daily dose, previous diagnosis of diseases and previous use of medications..... .....	81
Table 23. Sensitivity analysis about the risk of ischemic stroke associated with the use of antidepressant according to the different definitions of discontinuation, disease duration and number of diagnosed .....	86

# List of Figures

Figure 1. Definition of hazard and control periods .....	15
Figure 2. Flowchart for selection of the study population.....	41
Figure 3. Annual utilization of antidepressants in Korea from 2010 to 2014 .....	53
Figure 4. Annual utilization of selective serotonin reuptake inhibitor in Korea from 2010 to 2014. ....	54
Figure 5. Annual utilization of serotonin–norepinephrine reuptake inhibitor in Korea from 2010 to 2014 .....	55
Figure 6. Flowchart for selection of the study population.....	60
Figure 7. Survival curve for the risk of ischemic stroke in SMR weighted cohort (non-users group vs. weak inhibitors group) .....	69
Figure 8. Survival curve for the risk of ischemic stroke in SMR weighted cohort (non-users group vs. intermediate inhibitors group).....	70
Figure 9. Survival curve for the risk of ischemic stroke in SMR weighted cohort (non-users group vs. strong inhibitors group) .....	70

# 1. 서 론

## 1.1 연구배경

우울증은 건강수명을 줄이는 주요 인자 중 하나이자[1] 삶의 질을 떨어뜨리고 높은 사회경제적 부담을 나타내며 현대사회에서 의료비용을 높이는 주요 원인 중 하나이다[2,3]. 유럽과 미국의 평생 유병률은 각각 12.8%, 16.2%로 보고되었고[4,5], 일본에서 보고된 평생 유병률은 6.1%, 중국, 말레이시아, 인도에서 보고된 평생 유병률은 각각 5.5%, 4.5%와 8.1%로[6,7] 아시아권에서 좀 더 낮은 경향을 나타내었다. 대한민국의 평생 유병률은 5.0%~6.7%로 다른 아시아권 국가들과 유사한 수준으로 파악되었다[8,9].

한편 우울증은 자살과의 관련성을 분석한 메타분석연구에서 상대위험도가 13.4(95% Confidence Interval (CI): 8.05~22.37)로 나타나는 등, 자살과 매우 깊은 관련성을 지닌 위험요인이다[10,11]. 대한민국은 우울증(F32, F33)으로 인한 건강보험 진료환자가 2014년 58만 5천명에서 2018년 75만 2천명으로 28.6%나 증가하였고[12], 2019년 경제협력개발기구 (Organization for Economic Cooperation and Development, OECD) 국가 중 자살률 1위를 차지하였으나, 그럼에도 불구하고 항우울제 사용량은 두 번째로 낮아[13], 보다 적극적인 우울증 진단 및 치료가 필요한



실정인 것으로 나타났다.

항우울제는 1950년대 개발된 이래 현재까지 우울증의 치료를 위하여 널리 사용되고 있는 일차 치료제이며 가장 효과적인 방법으로 알려져 있다[14]. 현재 처방되고 있는 항우울제는 약제의 작용기전에 따라 삼환계항우울제(Tricyclic antidepressants, TCAs), 선택적세로토닌재흡수억제제(Selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs), 세로토닌노르에피네프린 재흡수억제제(Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors, SNRIs) 그리고 나머지 약효군인 기타 항우울제(Other antidepressants, Others) 등 총 4개의 약효군으로 분류할 수 있으며, 각 군의 치료효과는 유사한 것으로 알려져 있어 주로 환자 특성에 따른 이상반응의 발생위험 정도를 고려하여 처방되고 있다. 현재는 기존에 주로 사용되던 전통적인 약물인 TCAs에 비해 안전성이 높다고 알려진 SSRIs가 1차약제로 권고되고 있으며 특히 노인 환자의 경우 TCAs복용 시 항콜린성 유해반응(변비, 구강건조, 기립성 저혈압, 심부정맥, 졸음, 불안, 혼란, 정신착란 등), 인지결손, 낙상 등의 발생 위험성이 증가하기 때문에 SSRIs 사용이 권고되고 있다[15].

하지만 항우울제의 사용이 지속적으로 증가함에 따라 다양한 이상반응들이 보고되면서 이전에 알려지지 않은 유해사례들에 대한 관심 또한 높아지고 있다. SSRIs를 비롯한 항우울제의 사용이 낙상, 골절 등과 상부위장관 출혈, 출혈성 뇌졸중과 같은 대표적인

유해사례 발생에 미치는 영향에 관하여서는 다양한 인구집단을 대상으로 많은 관찰연구 및 메타분석연구가 발표되어 관련성 및 위험도가 비교적 정확히 파악되었다[16-21]. 또한, 항우울제의 항콜린성 작용 또는 히스타민 수용체 억제 작용과 관련하여 졸음이 유발되거나 인지능력 및 집중력이 저하되어 발생할 수 있는 대표적 유해사례인 교통사고로 인한 사망 발생에 미치는 영향과, 항우울제의 세로토닌 수용체 억제 작용과 관련되어 심혈관계에 미치는 영향으로 인하여 유발될 가능성이 있는 허혈성 뇌졸중 발생에 미치는 영향에 대해서도 몇 가지 연구가 수행된 바 있다[16, 22-32].

### 1.1.1 항우울제 사용이 교통사고 발생에 미치는 영향

항우울제의 사용은 약물학적 효과에 따라 인지기능과 정신운동기능의 감소를 유발하는 것으로 보고되었는데[33], 이러한 인지기능의 손상은 운전능력의 저하를 야기하여 교통사고 발생위험을 높일 가능성이 있고, 노인에서는 그 위험성이 증명된 바 있다[34-36]. 하지만 전체 운전자에서의 위험성에 대한 연구들은 음주운전 여부와 같은 교란변수의 통제가 부족하여 결과에 비뚤림이 발생하였을 가능성이 있거나[16,24,26], 통계적 검정력이 부족하여 위험도가 관찰되지 않았을 가능성이 있는 등[25] 한계점이 존재하였으며, 항우울제 사용과의 관련성에 있어 유의한 위험성이 관찰되지 않았거나[16,25], 모든 항우울제의 복용이 교통사고 발생 위험을 증가시키거나[24], SSRIs를 복용한 경우에만 교통사고 발생 위험이 증가되는 등[26] 일관되지 않은 결과를 보고하고 있어 메타분석연구에서도 이러한 연구들의 이질성을 한계점으로 제시하며 추가 연구 수행의 필요성을 제시하고 있다[22]. 따라서 전체 성인인구에서 항우울제의 복용이 교통사고 발생에 미치는 영향에 대해서 확정적인 결론을 내릴 수 있는 과학적 근거가 부족하며, 이에 대한 추가 연구 수행이 필요하다.

(Table 1)

Table 1. Studies on relationship between antidepressants and road traffic accidents in drivers.

Author, year	Design	Population	Age	Exposure	Risk	Conclusion
Coupland C et al, 2018 [16]	cohort	3,690	20-64	TCA	HR=0.97 [0.80-1.17]	No risk (vs. non-user)
				SSRI	HR=1.03 [0.95-1.12]	
				Others	HR=1.08 [0.90-1.30]	
				Combined	HR=1.12 [0.71-1.76]	
Bramness JG et al. 2008 [24]	cohort	20,494	18-69	Sedating antidepressants	SIR=1.4 [1.2-1.6]	Increased risk (vs. non-user)
				Non-sedating antidepressants	SIR=1.6 [1.5-1.7]	
Barbone F et al. 1998 [25]	case- crossover	TCA 189	18 years or older	TCA	OR=0.93 [0.72-1.21]	No risk
		SSRI 84		SSRI	OR=0.85 [0.55-1.33]	
Ravera et al. 2011 [26]	case- control	SSRI 92/252	18 years or older	SSRI	OR=2.03 [1.31, 3.14]	Increased risk in SSRI group (vs. non-user)
		Others 40/146		Others	OR=1.45 [0.81, 2.58]	

AD: antidepressant; TCA: Tricyclic antidepressant; SSRI: Selective serotonin reuptake inhibitor; HR: Hazard ratio, SIR: Standardized incidence ratio OR: Odds ratio.

### 1.1.2 항우울제 사용이 허혈성 뇌졸중 발생에 미치는 영향

SSRIs뿐 아니라 대부분의 항우울제는 친화도의 차이는 있으나 세로토닌을 재흡수하는 serotonin reuptake transporter(5-HTT)를 차단함으로써 뇌의 신경전달 경로에 우울증의 악화와 호전에 핵심적인 역할을 하는 세로토닌의 양을 증가시키는 기전을 통하여 우울증을 치료한다. 하지만, 세로토닌은 신경전달 뿐 아니라, 혈관의 내피세포(endothelium)와 평활근(smooth muscle)등에도 직접적으로 작용하여 혈관을 수축 혹은 이완시키는 효과를 유발할 수 있다. 따라서 혈소판의 세로토닌 함량이 감소되어 혈소판의 응집과 활성이 감소됨에 따라 허혈성 뇌졸중의 발생위험을 감소시킬 가능성과[30], 혈관벽에 작용하여 이차적으로 세로토닌성 활성화(serotonergic activation)를 유발시킴으로써 대뇌동맥의 수축으로 인한 허혈성 뇌졸중의 발생위험을 증가시킬 가능성[30,31] 모두가 존재하여 기전적으로는 그 위험도를 가늠하기가 어렵다.

최근 발표된 Trajkova S 등(2019)의 메타분석 연구에서, 전체 인구에서 SSRIs 사용 시 허혈성 뇌졸중의 발생이 1.57배(95% CI: 1.06-2.09) 높아지는 것으로 보고되었으나[23], 노인 인구에서 항우울제 사용 시 허혈성 뇌졸중 발생 위험도에 대하여 수행된 연구들은 제한된 특정 인구에 대해 수행된 연구이거나[27,28,31], TCAs 또는 SSRIs 등 특정 항우울제군을 대상으로 수행되었거나

[30,32], 우울증 질환 자체가 허혈성 뇌졸중 발생에 미칠 수 있는 영향을 배제하지 못하고 전체 항우울제만을 대상으로 수행하여 약제 별 위험도를 알 수 없는[29] 등의 한계점이 존재하였다. 또한 항우울제 사용과의 관련성에 있어 허혈성 뇌졸중 발생 위험도가 관찰되지 않았거나[27-29], SSRIs 복용 시 위험도가 유의하게 증가하였거나[30,31], 강한 세로토닌 재흡수 억제제 복용 시 약한 세로토닌 재흡수 억제제 복용 대비 위험도가 감소하는 등[32] 이질적인 결과들을 보고하고 있기 때문에 논쟁의 여지가 존재하며, 이에 대한 추가 연구 수행이 필요하다. (Table 2)

Table 2. Studies on relationship between antidepressants and ischemic stroke in elderly population.

Author, year	Design	Population	Age	Exposure	Risk	Conclusion
Smoller W et al. 2009 [27]	cohort	136,293	postmenopausal women aged 50-79 years	TCA	HR=1.04 [0.59-1.85]	No risk (vs. non-user)
				SSRI	HR=1.21 [0.80-1.83]	
				others/ combined	HR=1.67 [0.92-3.05]	
Pan A et al. 2011 [28]	cohort	80,574	women aged 54-79 years	TCA	HR=1.19 [0.76-1.84]	No risk (vs. non-user)
				SSRI	HR=1.24 [0.91-1.70]	
				any ADs	HR=1.23 [0.95-1.58]	
Seifert CL et al. 2012 [29]	cohort	3,852	55 years or older	any ADs	HR=1.15 [0.65-2.03]	No risk (vs. non-user)
Hung C et al. 2013 [30]	cohort	28,145	65 years or older	SSRI	HR=2.54 [2.03-3.19]	Increased risk in SSRI (vs. non-user)

Trifiro G et al. 2010 [31]	case- control	996  /491,276	65 years or older	TCA	OR=1.18 [0.73-1.91]	Increased risk in SSRI (vs. non-user)
				SSRI	OR=1.55 [1.07-2.25]	
				others	OR=1.01 [0.45-2.25]	
Douros A et al. 2019 [32]	nested case - control	15,860  /473,712	mean age:  71	Strong inhibitors of serotonin reuptake  RR = 0.88 (0.80-0.97)		Decreased risk in strong inhibitors (vs. weak inhibitors)

AD: antidepressant; TCA: Tricyclic antidepressant; SSRI: Selective serotonin reuptake inhibitor; HR: Hazard ratio, SIR: Standardized incidence ratio RR: Rate ratio



2018년 세계보건기구(World Health Organizatoin, WHO) 발표에 따르면 뇌졸중과 교통사고는 사망원인 중 각각 2위, 8위로 보고될 만큼[37] 세계적으로 주요한 사망원인이며, 특히 뇌졸중의 약 87%를 차지하는 허혈성 뇌졸중의 경우[38] 선진국에서 조사된 30일 이내 사망률이 약 15%에 이를 만큼 치명적이기 때문에[39] 현대 사회에서 가장 많이 처방되고 있는 약물 중 하나인[40] 항우울제의 사용이 위 두가지 결과변수에 대한 발생에 각각 어떤 영향을 미치는가를 확인하기 위한 추가적인 연구가 반드시 수행되어야 한다.

## 1.2 연구목적

본 연구는 항우울제 복용으로 인하여 발생할 가능성이 있는 유해반응들 가운데 아직 인과관계의 규명이 부족한 것으로 확인된 교통사고로 인한 사망과 허혈성 뇌졸중 발생에 미치는 영향을 평가하고자 수행하였다. 이를 위한 세부연구목표는 다음과 같다.

- 1) 도로교통공단 교통사고 분석시스템 데이터베이스와 국민건강보험공단의 건강보험 데이터베이스를 연계한 자료원을 이용한 환자-교차연구를 통하여 국내 성인 운전자에서 항우울제 복용 후 교통사고로 인한 사망 발생 위험을 비교, 평가한다.
- 2) 국민건강보험공단 노인코호트자료를 이용한 코호트 연구를 통하여 국내 노인 우울증환자에서 처방된 항우울제의 세로토닌 수용체 친화도에 따른 허혈성 뇌졸중 발생위험을 비교, 평가한다.

## 2. 연구방법

### 2.1 교통사고로 인한 사망위험도 연구

#### 2.1.1 연구자료

본 연구에서는 도로교통공단의 교통사고분석시스템 데이터베이스에서 2010년-2014년 기간 내 교통사고로 사망한 운전자에 대하여 국민건강보험공단의 건강보험 데이터베이스를 연계한 자료원을 이용하였다.

교통사고 분석 시스템 데이터베이스는 교통사고 발생 일시, 장소, 사고의 유형(차량간 사고, 차량과 보행자의 사고 등), 차량의 종류, 운전자의 성별 및 나이, 부상 정도(사망자 수, 중상 발생 건수, 경상 발생 건수 등), 날씨, 도로상태, 속도, 과속 여부, 음주 여부, 사고 발생의 원인(운전자 관련 요인, 차량 관련 요인, 도로환경적 요인 등) 등의 정보가 포함되어 있으며, (Supplement Table 1) 1989년 전 국민을 대상으로 한 의료보험체계가 완성된 이후 의료기관 및 약국 사용과 관련된 모든 자료를 관리하고 있는 국민건강보험공단의 건강보험데이터베이스에는 수진자정보, 진단명, 약물처방 및 조제내역, 의료기관의 입원 및 외래 이용내역 등의 정보가 포함되어 있다. (Supplement Table 2) 진단명은 세계보건기구(WHO)에서 제정한 국제질병분류체계 제10차 개정판 (International

Classification of Disease 10th Revision Version, ICD-10)에 기반한 한국표준질병 분류코드 6차 개정판(Korean Classification of Disease 6th Revision Version, KCD-6)으로 입력되어 있으며, 약물처방자료에는 일반명(성분, 용량, 제형), 처방경로, 처방일자, 총 처방일수에 대한 정보가 포함되어 있다.

개인정보보호법의 제한에 따라 주민등록번호를 이용한 두 자료원의 연계는 교통사고로 인한 사망자(사고 발생 이후 30일 이내 사망[41])에 한하여 이루어졌으며, 연계 후에는 주민등록번호 삭제 후 익명화 된 식별정보를 생성하여 제공되었다. 자료를 이용한 모든 통계분석과정은 보안을 위하여 국민건강보험공단 내 분석센터에서 이루어졌으며, 자료원의 연계와 구성에 대한 내용, 연구설계 및 연구 결과에 대한 내용은 각각 Jung SY 등(2017)[42]과 Yang BR 등(2019)[43]에 기술되었다.

### 2.1.2 연구대상자 선정

항우울제를 복용한 환자에서 교통사고로 인한 사망 발생은 작용기전 상 복용 후 단기간에, 급성으로 발생하는 결과 변수이고, 운전자 간 변이가 크기 때문에 환자 자신이 스스로 자신의 대조군이 되는 환자-교차연구설계를 적용하였다.

연구대상자 선정기준은 다음과 같다. (1)2010년 1월부터 2014년 12월까지 교통사고로 입원한 운전자이고, (2)국민건강보험공단 건강보험 데이터베이스와 주민등록번호로 연결이 가능하며, (3)사고발생 이전 1년 이내에 의료기관 방문기록이 있고, (4)항우울제 처방기록이 있는 환자를 확인하였다. 다만, 운전자의 혈중 알코올농도가 0.05% 이상으로 사고 발생 시 음주운전으로 분류된 경우는 제외하였다.

### 2.1.3 위험기간과 대조기간의 선정

한 연구대상에서 1개의 위험기간(hazard period)과 4개의 대조기간(control period 1-4)을 각각 30일씩 설정하여[44,45] 1:4 개별 짝짓기(individual matching)를 한 후 위험기간과 대조기간의 노출빈도를 비교, 분석하였다. 기준시점(index date)은 교통사고 발생일로 정의하였고, 항우울제의 처방일수를 확인한 결과 전체 처방의 99.9%가 180일 이내이었기 때문에, 잔류효과(carryover effect)를 최소화하기 위한 대조기간과 위험기간 사이 휴약기간(washout period)은 180일로 설정하였으며, 60, 90, 120, 150일 각각에 대한 민감도분석을 수행하였다. (Figure 1)

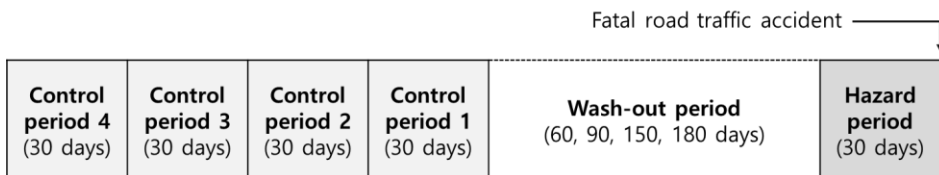


Figure 1. Definition of hazard and control periods.

#### 2.1.4 항우울제의 노출 측정

건강보험 데이터베이스의 처방내역에 포함되어 있는 처방일자와 총 처방일수 정보를 이용하여 각 위험기간과 대조기간에서 항우울제에 대한 노출 여부를 파악하였으며, 항우울제는 TCAs, SSRIs, SNRIs, Others 등 4 가지 약효군으로 분류하여 각 약효군별 및 각 성분별 분석을 시행하였다. (Table 3) 이전 4개월간 항우울제 처방이 없는 경우를 새로운 사용자(new user)로 정의하였고, 마지막 복용일로부터 4개월간 새로운 처방이 없는 경우를 처방중단으로 정의하였다[46]. 또한 환자-교차연구의 결과 해석 및 환자-환자시간대조군 연구 수행을 위하여 건강보험 심사평가원 표본데이터(HIRA-NPS)에서 2010년부터 2014년까지 각 약효군에 대한 처방패턴을 분석하여 항우울제 사용의 시간적 경향성을 파악하였다.

Table 3. List of study drugs and characteristics; antidepressants

Drugs	ATC code	Serotonin Kd*	Transporter group	DDD (mg)
<b>TCA</b> s				
Amitriptyline	N06AA09	4.3	intermediate	75
Clomipramine	N06AA04	0.28	strong	100
Dothiepin	N06AA16	8.6	intermediate	150
Doxepin	N06AA12	68	weak	100
Imipramine	N06AA02	1.4	intermediate	100
Maprotiline	N06AA21	5800	weak	100
Nortriptyline	N06AA10	18	weak	75
Quinupramine	N06AA23	8.15	weak	7.5
<b>SSRI</b> s				
Citalopram	N06AB04	1.16	intermediate	20
Escitalopram	N06AB10	1.1	intermediate	10
Fluoxetine	N06AB03	0.81	strong	20
Fluvoxamine	N06AB08	2.2	intermediate	100
Paroxetine	N06AB05	0.13	strong	20
Sertraline	N06AB06	0.29	strong	50
<b>SNRI</b> s				
Desvenlafaxine	N06AX23	40.2	weak	50
Duloxetine	N06AX21	0.07	strong	60
Milnacipran	N06AX17	8.44	intermediate	100
Venlafaxine	N06AX16	8.9	intermediate	100
<b>Others</b>				
Amoxapine	N06AA17	58	weak	150
Bupropion	N06AX12	9100	weak	300
Hyperici herba	N06AX25	>10,000	weak	500
Mianserin	N06AX03	4000	weak	60
Mirtazapine	N06AX11	> 100000	weak	30
Moclobemide	N06AG02	> 100000	weak	300
Nefazodone	N06AX06	200	weak	400
Tianeptine	N06AX14	>10,000	weak	37.5
Trazodone	N06AX05	160	weak	300
Vortioxetine	N06AX26	1.6	intermediate	10

\*dissociation constant; strong: <1 nmol/liter, intermediate: 1–10 nmol/liter, weak: >10 nmol/liter. DDD=daily defined dose



### 2.1.5 통계분석

연구대상자의 성별, 연령, 주요 동반질환, 찰슨동반질환지표(Charlson Comorbidity Index, CCI) 등 환자 고유의 특성과, 교통사고 발생 계절, 교통사고 발생 시각, 날씨, 도로상태, 사고 유형, 책임점수(responsibility score)별 환자수와 분율을 파악하였다. 동반질환으로는 교통사고 발생에 영향을 줄 수 있는 당뇨병, 저혈당증, 정신병, 우울증, 파킨슨병, 치매, 뇌전증, 불면증, 황반변성, 당뇨병성 망막증, 녹내장, 전정장애, 심근경색증, 뇌졸중, 저혈압, 만성 폐쇄성 폐질환, 천식, 어지러움증, 피로, 실신, 관절염 등을 포함하였다.

찰슨동반질환지표(CCI)는 동반질환의 중증도를 보정하기 위해 적용되는 지표로, Quan 등에 의해 보험청구자료에 적용 가능하도록 개발된 알고리즘을 우리나라 진단명 관행에 맞게 갱신한 가중치를 적용한 모델을 사용하였고[47,48], 환자 개개인의 이전 1년 간 입원 및 외래 주진단명 및 부진단명 상병코드를 이용, 가중치를 부여하여 계산하였으며, 5점 이하와 5점 초과로 분류하였다. (Table 4)

교통사고 발생 시간대는 0시-5시, 6시-11시, 12시-17시, 18시-23시 6시간 간격으로 분류하였고, 기상청 일출시각, 일몰시각에 따라 낮과 밤으로 구분하였다. 책임점수(responsibility score)는 운전능력에 영향을 미칠 수 있는 위험요인을 점수화한

지표로[49] 본 연구자료에서 활용할 수 있는 변수인 도로상태, 차량의 안전성, 환경적 조건, 사고의 종류, 교통법규 위반여부, 사고발생상황에 대해 평가하고, 12점 미만(해당 사고가 운전자의 잘못으로 발생)과 12점 이상(운전자의 잘못과 기타 요인적 원인들로 발생)으로 분류하였다. (Table 5)

교란변수로는 교통사고로 인한 사망의 발생에 영향을 미칠 수 있는 환자 고유의 특성, 동반질환, 병용약물 등을 고려하였다. 본 연구에서는 시간이 지남에 따라 노출수준이 변하지 않는(time-invariant) 성별, 연령, 만성 동반질환(고혈압, 당뇨병) 등의 위험요인은 환자 자신이 스스로 자신의 대조군으로 작용하는 환자-교차설계를 적용함으로써 통제하였고, 시간에 따라서 노출수준이 변화하며 결과변수에 영향을 줄 수 있는 마취제, 근이완제, 항정신병약물, 항히스타민제, 진경제, 진토제, 수면진정제의 사용과 항우울제 사용의 변화, 불안, 정신병, 조현병과 같은 정신과적 질환의 발병을 교란변수로 포함하여 분석하였다.

또한, 항우울제 사용 패턴이 시간적 흐름에 따라 증가 또는 감소하는 경향성이 존재하는 경우 환자-교차연구에서는 위험도 추정에 비뚤림이 발생할 가능성이 있기 때문에 노출변수의 시간적 경향을 보정하여 미래의 환자군을 대조군으로 적용한 기법인 환자-환자시간대조군연구(case-case-time-control study) 설계를 이용한 추가 분석을 실시하였다[50]. 환자-환자시간대조군 연구에서는

항우울제 노출에 대한 시간적 경향을 확인하고, 나이, 성별, permissible lag time(30일-210일)을 변수로 하여 짝짓기를 수행하였다.

환자-교차연구와 환자-환자시간대조군연구의 통계분석방법으로 조건부로지스틱회귀분석(conditional logistic regression)을 적용하였으며, 각 약물에 대한 대응위험도와 95% 신뢰구간을 산출하였다.

데이터베이스 구축 및 통계분석은 SAS Software(version 9.4; SAS, Institute, Inc., Cary, North Carolina, USA)을 이용하여 수행되었다.

Table 4. ICD-10 codes and weights for Charlson Comorbidity Index.

Weight	Disease	ICD-10 code
1	Myocardial infarction	I21.x, I22.x, I25.2
1	Congestive heart failure	I09.9, I11.0, I13.0, I13.2, I25.5, I42.0, I42.5–I42.9, I43.x, I50.x, P29.0
1	Peripheral vascular disease	I70.x, I71.x, I73.1, I73.8, I73.9, I77.1, I79.0, I79.2, K55.1, K55.8, K55.9, Z95.8, Z95.9
1	Cerebrovascular disease	G45.x, G46.x, H34.0, I60.x–I69.x
1	Dementia	F00.x–F03.x, F05.1, G30.x, G31.1
1	Chronic pulmonary disease	I27.8, I27.9, J40.x–J47.x, J60.x–J67.x, J68.4, J70.1, J70.3
1	Rheumatic disease	M05.x, M06.x, M31.5, M32.x–M34.x, M35.1, M35.3, M36.0
1	Peptic ulcer disease	K25.x–K28.x
1	Mild liver disease	B18.x, K70.0–K70.3, K70.9, K71.3–K71.5, K71.7, K73.x, K74.x, K76.0, K76.2–K76.4, K76.8, K76.9, Z94.4
1	Diabetes without chronic complication	E10.0, E10.1, E10.6, E10.8, E10.9, E11.0, E11.1, E11.6, E11.8, E11.9, E12.0, E12.1, E12.6, E12.8, E12.9, E13.0, E13.1, E13.6, E13.8, E13.9, E14.0, E14.1, E14.6, E14.8, E14.9
1	Diabetes with chronic complication	E10.2–E10.5, E10.7, E11.2–E11.5, E11.7, E12.2–E12.5, E12.7, E13.2–E13.5, E13.7, E14.2–E14.5, E14.7
2	Hemiplegia or paraplegia	G04.1, G11.4, G80.1, G80.2, G81.x, G82.x, G83.0–G83.4, G83.9
2	Renal disease	I12.0, I13.1, N03.2–N03.7, N05.2–N05.7, N18.x, N19.x, N25.0, Z49.0–Z49.2, Z94.0, Z99.2
2	Any malignancy, including lymphoma and leukemia, except malignant neoplasm of skin	C00.x–C26.x, C30.x–C34.x, C37.x–C41.x, C43.x, C45.x–C58.x, C60.x–C76.x, C81.x–C85.x, C88.x, C90.x–C97.x
3	Moderate or severe liver	I85.0, I85.9, I86.4, I98.2, K70.4,

	disease	K71.1, K72.1, K72.9, K76.5, K76.6, K76.7
6	Metastatic solid tumor	C77.x–C80.x
6	AIDS/HIV	B20.x–B22.x, B24.x

Table 5. Scoring table for responsibility analysis.

Mitigating category	Score
<b>Condition of Road</b>	
Sealed road <sup>a</sup>	
Two or more lanes and smooth	1
Divided road	1
Two or more lanes and rough	2
Unmarked, thin and smooth	2
Unmarked, thin and rough	3
Unsealed road	
Smooth	2
Rough and/or corrugated	3
<b>Condition of Vehicle</b>	
Roadworthy	1
Unroadworthy (contribution to accident unclear)	2
Unroadworthy (contributing to accident)	4
<b>Driving Conditions</b>	
Day	
Clear and/or cloudy	1
Fog and/or mist, clear and windy (>40 kph) <sup>a</sup>	2
Visibility good and road wet <sup>a</sup>	2
Showers and/or rain	3
Night	
Clear <sup>b,c</sup>	1
Cloudy <sup>c</sup>	2
Fog/mist/showers/rain/ice/wind	3
<b>Type of Accident</b>	
Single-vehicle	
No influence from other vehicles	1
Influence from other vehicles	3
Multi-vehicle	
Striking vehicle attempting to avoid	2
Striking vehicle not attempting to avoid	1
Struck vehicle in the wrong	1
Struck vehicle in the right	3
<b>Road Law Obedience</b>	
Was driver obeying road laws?	
Yes	3
NO	1
<b>Difficulty of Task Involved</b>	
Straight road or sweeping bend	1
Across lanes in <sup>d</sup>	

Heavy traffic	2
Light traffic	1
Winding road/sharp bend/U-turn	2
Overtaking	2
Avoiding unexpected traffic	3

---

<sup>a</sup> Add 1 if road has been newly resurfaced.

<sup>b</sup> If in heavy traffic, add 1 point.

<sup>c</sup> If not lighted, add 1 point.

<sup>d</sup> Scores 1, if under the guidance of traffic signals.

## 2.2 허혈성 뇌졸중 발생 위험도 연구

### 2.2.1 연구자료

본 연구에서 이용한 국민건강보험공단 노인코호트자료는 2002년 12월 말 기준 건강보험 및 의료급여 자격을 유지하고 있는 만 60세 이상 노인 약 550만 명 중 10%를 단순 무작위 추출한 558,147명을 대상으로 2002년부터 2015년까지 구축되어 개인식별이 불가능하게 제공되는 연구용 자료로 자격, 진료, 건강검진, 요양기관, 노인장기요양 DB 등으로 구성되어 있으며, 자격DB는 건강보험 가입자 및 의료급여 수급권자의 인구학적 정보를, 진료DB는 요양기관 방문, 진료받은 내역에 대하여 요양기관이 청구하여 심사가 결정된 요양급여내역 자료를 포함하고 있다. 건강검진DB는 건강검진 주요 결과 및 문진에 의한 생활습관 및 행태 관련 자료이고, 요양기관DB는 대상자가 이용한 요양기관에 관한 자료, 노인장기요양DB는 2008년부터 노인장기요양서비스 신청 및 이용 관련 정보로 구성되어 있다[51]. 진단명은 세계보건기구(WHO)에서 제정한 국제 질병 분류체계 제10차 개정판(ICD-10)에 기반한 한국 표준질병 분류코드 6차 개정판(KCD-6)이 사용되었으며, 약물 처방 자료는 일반명(성분, 용량, 제형), 처방경로, 처방일자, 총 처방일수에 대한 정보를 포함하고 있다. (Supplement Table 2)



### 2.2.2 연구대상자 선정

본 연구에서는 2003년 1월 1일부터 2015년 12월 31일까지 우리나라 전국에 소재한 의료기관을 방문한 60세 이상 노인 중 최소 1회 이상 우울증(ICD-10: F32, F33)으로 진단받은 기록이 있는 환자를 연구모집단(target population)으로 선정하였다. 이 중 100세 이상의 환자와 뇌졸중 과거력 또는 허혈성 뇌졸중 발생의 원인이 될 수 있는 뇌혈관질환 과거력이 있는 경우 즉, 자료에서 추적 가능한 기간 중 개시일자(index date) 이전 주상병 또는 부상병에 뇌혈관질환(ICD-10: I60-69) 및 일과성허혈발작(G54)의 진단 기록이 있는 환자는 연구대상에서 제외하였다. 또한, 항우울제 사용군에 있어서는 첫 번째 처방 개시일자 기준으로 이전 1년간 항우울제를 처방받은 기록이 있는 경우를 연구 대상에서 제외하였으며(new-user), 개시일자에 두 가지 성분 이상의 항우울제를 처방받은 경우도 제외하였다. 또한 개시일자에 사망한 경우, 개시일자에 결과변수가 발생한 경우, 개시일자가 2015년 12월 31일인 경우와 같이 추적관찰기간이 0인 경우도 연구대상에서 제외하였다.

### 2.2.3 연구대상 약물 및 약물노출의 정의

WHO의 Anatomical Therapeutic Chemical Classification System(ATC) 분류체계에 따라 연구기간 동안 우리나라 급여목록에 등재된 항우울제 전체를 연구대상으로 정의하였다. 항우울제는 반드시 의사처방이 필요한 전문의약품으로 국민건강보험공단 코호트자료를 이용하여 약물의 노출을 평가하는 것이 가능하였으며, 세로토닌 수용체에 대한 해리상수(dissociation constant,  $K_d$ )를 이용하여 친화도에 따라 아래와 같이 세 그룹으로 분류하고 허혈성 뇌졸중 발생 위험도를 비교하였다. (Table 3)

- 1)  $K_d < 1 \text{ nmol/L}$ : 강한 세로토닌 재흡수 억제군
- 2)  $1 \leq K_d \leq 10 \text{ nmol/L}$ : 중간 세로토닌 재흡수 억제군
- 3)  $10 \text{ nmol/L} < K_d$ : 약한 세로토닌 재흡수 억제군

우울증 진단과 동일 명세서에 항우울제 처방이 있는 첫 번째 처방일을 코호트에 입적한 개시날짜(index date)로 정의하고, 마지막 복용일은 처방일수 정보를 이용하여 계산하였다. 복약순응도가 낮은 노인 환자의 특성과[52] 90% 이상의 처방이 60일 이내로 처방된 등을 고려하여 마지막 복용일 이후 60일 이내에 다음 처방이 이어지는 경우에는 연속되는 처방으로 간주하였고(grace period), 60일 이내에 재처방이 관찰되지 않는 경우를 처방중단으로 정의하였다[53].

## 2.2.4 결과변수

결과변수는 허혈성뇌졸중(ICD-10; I63)으로 인한 입원 또는 응급실 방문으로 정의하였다. 이전 연구들에 따르면 건강보험 청구자료에서 허혈성 뇌졸중에 대한 진단명의 정확도는 67.4%에서 83.4% 수준인 것으로 파악되었다[54,55].

항우울제 복용군에서 추적 관찰 종료일은 결과변수 발생일, 사망일, 연구종료일(2015년 12월 31일), 약물복용 중단일, 다른 항우울제로의 변경일 중 가장 먼저 도달한 시점으로 정의하였다. 우울증을 치료받지 않는 경우 약 6-13개월 우울증이 지속되는 것으로 알려져 있기 때문에[56] 우울증이 평균 9.5개월 지속되었을 것으로 가정하고, 항우울제 비사용군에서 추적 관찰 종료일은 결과변수 발생일, 사망일, 연구종료일(2015년 12월 31일), 첫 진단일로부터 285일(9.5개월) 이후 날짜 중 가장 먼저 도달한 시점으로 정의하였다.

결과변수 발생으로 인하여 추적관찰이 종료된 경우를 사건 발생으로 분류하고, 그 외의 경우는 중도절단(censoring)으로 정의하였다.

### 2.2.5 공변량 정보 수집

모든 연구대상자에 대해 코호트 입적일 당시의 성별(남, 여), 연령(세), 처방받은 항우울제의 세로토닌 수용체 친화도를 확인하였으며, 결과변수인 허혈성 뇌졸중 발생에 영향을 미칠 수 있는 과거력이나 약물 복용력에 대한 정보를 개시일자 이전 12개월간의 자료를 통해 확인하였다.

개시일자 이전 질환에 대한 과거력으로는 고혈압, 당뇨, 심방세동, 허혈성 심질환, 심부전, 심장판막증, 말초정맥질환, 고지혈증, 신부전, 간질환, 만성폐쇄성폐질환, 폐렴, 암에 대해 확인하였고, 복용 약물로는 항응고제와 항혈전제, 비스테로이드성소염진통제, 마약성진통제, 고혈압치료제(베타차단제, 안지오텐신전환효소억제제, 안지오텐신수용체차단제, 칼슘채널차단제), 항정신병약물, 당뇨병치료제, 스타틴제제의 사용 여부에 대해 파악하였다. 또한, 환자의 건강상태를 종합적으로 파악하기 위하여 찰슨동반질환지표(CCI)를 산출하였다.

## 2.2.6 통계분석

### (1) 성향점수(propensity score)를 이용한 표준화이환비

#### (Standardized Morbidity Ratio, SMR) 모형

처방 약물 종류에 따른 군간 비교성을 확보하기 위하여 성향점수를 이용한 가중치를 부여하는 방법을 적용하였다. 항우울제의 사용이 허혈성 뇌졸중 발생에 미치는 영향을 평가하기 위해서는 동반상병, 병용약물 등 본 연구에서 사용한 자료원에서 측정할 수 있는 교란요인 외에도, 선택비뚤림(selection bias)을 유발할 수 있는 측정되지 않은 교란요인의 문제를 반드시 고려하여야 한다. 특히 치료를 받은 군과 치료를 받지 않은 군을 비교하는 경우 두 군은 결과변수에 영향을 미칠 수 있는 교란요인의 분포에 있어서 계통적으로(systematically) 차이가 있을 확률이 높아 선택비뚤림이 일어날 가능성이 존재한다.

이러한 비교성 문제를 극복하기 위하여 개발된 성향점수를 이용한 매칭, 층화, 보정 등의 방법은 Rosenbaum과 Rubin에 의해 1983년 소개된 개념으로[57], 관찰된 공변량  $x$ 의 집합이 주어졌을 때 각 개체가 치료군에 속하게 될 조건부 확률로 정의된다. 본 연구에서는 다변량 로지스틱 회귀모형(multinomial logistic regression model)을 이용하여 성향점수를 추정하였다.

표준화이환비 모형은 추정된 성향점수를 사용하여 표준집단에

대하여 다른 약제군을 표준집단과 비교 가능하도록 가중치를 주는 방법으로[58], 추정된 성향점수를  $e_i$ 라고 할 때 가중치는 항우울제 사용군과 비사용군에 각각 아래와 같이 부여된다.

$$w_i = 1 \quad : \text{non-user group}$$

$$w_i = \frac{e_i}{1-e_i} \quad : \text{AD user group}$$

즉, 목표모집단을 항우울제 비사용군으로 하고 각 항우울제 치료군에  $(1-\text{성향점수})/\text{성향점수}$ 의 가중치를 주어 목표모집단의 유사모집단을 만드는 방법으로, 본 연구와 같이 여러 약제의 안전성을 검증하기 위한 비교-효과성 연구에서 가장 선호되는 방법이다[59].

표준화이환비 적용 후 군간 차이 효과 추정에 앞서 표준화된 차이(standardized mean differences, d)를 산출하였다. 실제 연구대상집단과 표준화이환비를 적용하여 발생시킨 가상 연구대상 집단에서 각 공변량에 대해 군 간 표준화된 차이가 0.1보다 작은 경우 군 간 균형을 이루는 것으로 판단하였다.

For continuous variables,

$$d = \frac{(\bar{x}_{treatment} - \bar{x}_{control})}{\sqrt{\frac{s_{treatment}^2 + s_{control}^2}{2}}}$$

For categorical variables,

$$d = \frac{(\hat{p}_{treatment} - \hat{p}_{control})}{\sqrt{\frac{\hat{p}_{treatment}(1 - \hat{p}_{treatment}) + \hat{p}_{control}(1 - \hat{p}_{control})}{2}}}$$

## (2) 결과변수 발생률

항우울제의 복용 여부와 세로토닌 수용체 친화도에 따라 분류된 네 군에서 허혈성 뇌졸중 발생 건수와 관찰기간의 총합을 인-년(person-years)단위로 산출하였으며, 이를 통해 1,000인-년 당 발생률(incidence rate, IR) 및 95% 신뢰구간(confidence interval, CI)을 계산하였다. 95% 신뢰구간은 포아송분포 평균에 대한 정규 근사 방법을 이용하였다.

$$\text{Incidence rate (/1,000 PYs)} = \frac{\text{number of events}}{\text{sum of PYs}} \times 1,000$$

$$95\% \text{ confidence interval: } (IR - 1.96 \sqrt{\frac{IR}{\text{sum of PYs}}}, IR + 1.96 \sqrt{\frac{IR}{\text{sum of PYs}}})$$

(PYs = person – years, IR = incidence rate)



### (3) 결과변수 발생위험 비교

콕스비례위험모형을 적용하여 처방받은 항우울제의 세로토닌 수용체 친화도에 따른 허혈성 뇌졸중 발생위험에 대한 위험도(hazard ratio, HR)와 이에 대한 95% 신뢰구간을 산출하였다.

분석에 사용된 변수들의 비례위험 가정 충족여부를 확인하기 위하여 log-minus-log 생존그림 평가 방법을 이용하였다. log-minus-log 생존그림에서 그래프가 교차, 또는 두 그래프가 너무 가깝거나 멀면 해당되는 변수는 비례위험 가정을 만족하지 않음을 의미한다.

또한 본 연구가 노인 인구를 대상으로 수행되었기 때문에 사망변수를 경쟁위험(competing risk)으로 포함하였다. 결과변수와 중도절단되는 사건은 다른 사건이나 결과변수 발생에 영향을 주지 않아야 하는데, 본 연구에서 중도절단에 해당하는 사건 중 하나인 사망의 경우 발생 이후에는 결과변수인 허혈성 뇌졸중이 발생하지 못하게 되므로 허혈성 뇌졸중 발생 위험률 평가 결과에 영향을 미칠 가능성이 있다. 따라서, 본 연구에서는 Fine와 Grey가 제안한 경쟁위험 분석 모형을 적용하여[60], 이미 사망 위험에 노출되어서 이후 시점에서의 상태를 알 수 없을 경우에도 허혈성 뇌졸중 발생 가능성이 있는 것으로 가정하고 해당 연구대상을 허혈성 뇌졸중 발생에 대한 위험 집합에 포함시켜 분석하였다.

관찰기간동안 파악한 약물사용 및 동반질환 정보를 바탕으로 네

구간 유의한 차이가 있는 것으로 파악되거나 임상적으로 중요한 의미를 가지는 것으로 판단되는 변수에 대하여 우도비검정법(likelihood ratio test)을 이용한 모델적합도를 평가하고, 최종 다변량 분석 모델에 포함되는 보정변수를 선정하였다. 표준화이환비 적용 전의 crude 모형, 표준화이환비를 적용한 모형 및 교란변수를 보정한 세 가지 모형을 구축하여 각 요인에 대한 위험도와 95% 신뢰구간을 산출하였고, 연구대상자들의 항우울제 복용기간에 따라 7일 미만, 7일 이상 14일 미만, 14일 이상 28일 미만, 28일 이상 56일 미만, 56일 이상 복용한 환자로 분류하여 허혈성 뇌졸중 발생 위험도를 비교하였다. 또한, 평균 1일 처방 용량(0.5 daily defined dose(DDD) 미만, 0.5-1 DDD, 1DDD 초과)과 누적 처방 용량 (7 DDD 미만, 7 DDD 이상 14 DDD 미만, 14 DDD 이상 28 DDD 미만, 28 DDD 이상 56 DDD 미만, 56 DDD 이상)으로 나누어 용량-반응관계(dose-response relationship)를 평가하였다. 처방기간은 첫 번째 처방 시작일로부터, 연속되는 처방이 끝나는 마지막 복용일을 기준으로 산출하고(마지막 복용일=마지막 처방날짜+투약일수-1), 각 처방 건 별로 처방 받은 항우울제의 함량과 일일 처방량, 처방일수를 곱하여 산출한 총 처방량을 WHO에서 정의하고 있는 DDD 값으로 나누어 누적 용량-반응관계(culmulative dose-response relationship)를 살펴보고, 각 처방 건 별로 처방 받은 항우울제의 함량과 일일

처방량, 처방일수를 곱하고, 총 처방일수로 나누어 산출한 평균 1일  
처방용량(mean prescribed daily dose, meanPDD) 값을 WHO DDD  
값과 비교하여 용량-반응관계를 평가하였다.

#### (4) 층화분석 및 민감도 분석

##### 1) 층화분석

성별 (남, 여), 연령 (60-69세, 70-79세, 80세 이상), 개시일자 이전 1년간 고혈압으로 진단받고 고혈압치료제(베타차단제, 칼슘채널차단제, 안지오텐신전환효소억제제, 안지오텐신수용체차단제)를 복용한 환자와 고혈압 진단 기록이 없는 환자, 당뇨병으로 진단받고 당뇨병치료제를 복용한 환자와 당뇨병 진단 기록이 없는 환자, 고지혈증 유병 여부, 찰슨동반질환지표(CCI), 개시일자 이전 1년간 항응고제와 항혈전제, 비스테로이드성소염진통제, 마약성진통제, 항정신병약물, 스타틴제제 처방 기록의 유무로 층화하여 허혈성 뇌졸중 발생에 대한 위험도와 이에 대한 95% 신뢰구간을 산출하였으며 교호작용에 의한  $p$  값( $p$  for interaction)을 산출하여 층화분석 결과에 따른 위험도 값이 통계적으로 유의한 차이가 있는지 확인하였다.

##### 2) 민감도분석

연구 수행 과정에서 조작적 정의 및 분석방법에 따라 발생할 수 있는 영향을 평가하기 위하여 민감도분석을 수행하였다. 항우울제의 처방중단 정의를 30일, 60일, 90일로 정의한 연구결과를 비교하였고, 우울증 질환의 지속기간에 대한 정의를 180일, 285일, 390일로 정의한 연구결과를 비교하였다. 우울증 진단의 타당도에 따른

비뚤림 가능성을 고려하여, 항우울제 비사용군을 2회 이상 우울증 진단을 받았으나, 항우울제 복용 기록이 없는 환자로 정의한 연구결과를 1회 이상 진단받고 항우울제 복용 기록이 없는 환자로 정의한 연구결과와 비교하였다.

모든 데이터베이스 구축 및 통계분석은 SAS Enterprise Guide version 6.1을 이용하여 실시되었다 (SAS Institute, Cary, NC, USA).

## 2.3 연구윤리

본 연구는 국민건강보험공단 건강보험 데이터베이스 및 도로교통공단 교통사고 분석 시스템을 연계한 자료원과, 국민건강보험공단 노인코호트자료를 이용하여 수행되었다. 개인정보보호법의 제한에 따라 주민등록번호를 이용한 두 자료원의 연계는 교통사고로 인한 사망자(사고 발생 이후 30일 이내 사망)에 한하여 이루어졌으며, 연계 후에는 주민등록번호 삭제 후 익명화된 식별정보를 생성하여 제공되었다. 또한, 노인코호트자료는 개인식별이 불가능하게 제공되는 연구용 자료로 연구진은 연구 대상자를 식별할 수 없다. 이에 본 연구는 서울대학교 병원/서울대학교 의과대학 연구윤리심의위원회로부터 심의를 면제받았다(IRB No.: E-1507-089-689, E-2006-001-1128).

### 3. 연구결과

#### 3.1 교통사고로 인한 사망위험도 연구

##### 3.1.1 연구대상자 선정

2010년 1월 1일에서 2014년 12월 31일까지 기간 내 교통사고로 인한 사망자 8,880명 중 주민등록번호 기록이 없는 운전자를 제외하고 8,828명의 운전자를 잠재적 연구대상자로 정의하였다. 이 중 사고 발생 이전 1년 이내에 의료기관 방문기록이 없는 193명, 항우울제 처방기록이 없는 7,171명, 그리고 음주운전으로 인한 교통사고인 214명을 제외한 최종 분석대상은 1,250명이었다. (Figure 2)

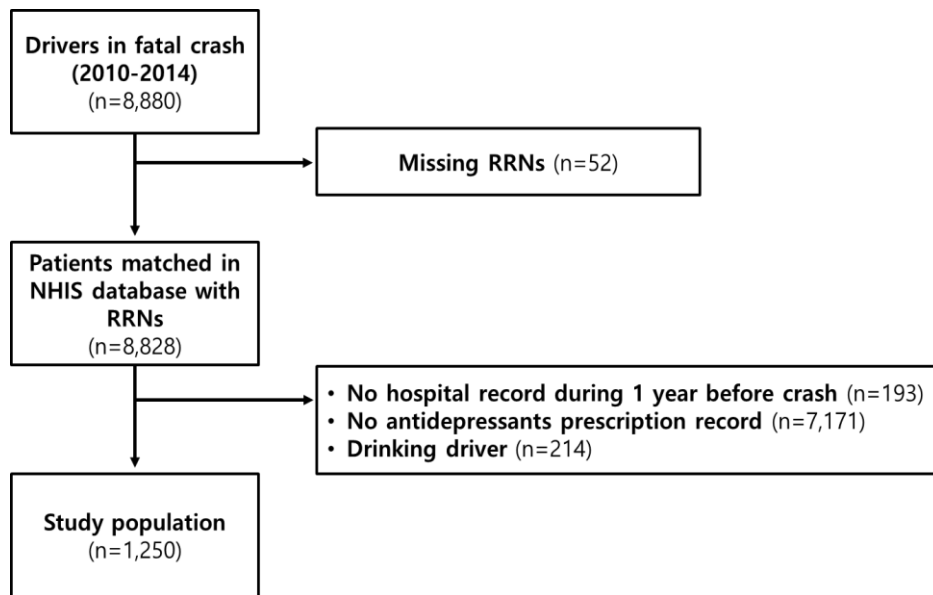


Figure 2. Flowchart for selection of the study population.  
RRN: resident registration number; NHIS: national health insurance service.



### 3.1.2 연구대상자의 특성

최종 대상자 1,250명 중 89.1%가 남성이었고, 65세 미만 운전자가 54%, 65세 이상 노인운전자가 46%로 평균연령은 59.7세이었다. 질환 과거력은 관절염이 738명(59.0%)으로 가장 많았고, 우울증 685명(54.8%), 당뇨병 605명(48.4%) 순으로 나타났다. 찰슨동반질환지표는 5점 초과인 군이 46.1%, 5점 이하인 군이 53.9% 이었다. (Table 6)

여름에 발생한 교통사고가 29.0%로 가장 많았으며, 가을(27.6%), 봄(22.0%), 겨울(21.4%) 순 이었고, 시간대별로는 오후시간대(12:00-17:59, 36%)에 가장 많이 발생한 것으로 나타났다. (Table 7)

연구대상자 중 절반 이상이 한 가지 종류의 항우울제를 복용하였고(60.7%), 20.2%의 운전자가 두 가지 성분의 항우울제를 복용하였으며, 단일처방의 경우 TCAs, SSRIs, SNRIs 순으로 많이 처방되었다. (Table 8)

Table 6. Characteristics of study population.

Characteristics	Number of drivers (n=1,250)	%
<b>Gender</b>		
Male	1,114	89.1
Female	134	10.7
Unknown	2	0.2
<b>Age (Mean±SD)</b>		
<65	675	54.0
≥65	575	46.0
<b>Previous diagnosis of</b>		
Diabetes mellitus	605	48.4
Hypoglycemia	33	2.6
Psychosis	54	4.3
Depression	685	54.8
Parkinson disease	54	4.3
Dementia	154	12.3
Epilepsy	188	15.0
Sleep disorders	435	34.8
Macular degeneration	41	3.3
Diabetic retinopathy	97	7.8
Glaucoma	262	21.0
Vestibular disorders	343	27.4
Myocardial infarction	351	28.1
Stroke	228	18.2
Hypertension	54	4.3
COPD	224	17.9
Asthma	443	35.4
Dizziness	422	33.8
Fatigue	63	5.0
Syncope	34	2.7
Arthritis	738	59.0
<b>Charlson's Comorbidity Index (CCI)</b>		
CCI ≤5	674	53.9
CCI >5	576	46.1

SD: standard deviation; COPD: chronic obstructive pulmonary disease.

Table 7. Characteristics of fatal road traffic accidents.

Characteristics	Number of drivers (n=1,250)	%
<b>Month of the crash</b>		
Winter (Dec-Feb)	267	21.4
Spring (Mar-May)	275	22.0
Summer (Jun-Aug)	362	29.0
Fall (Sep-Nov)	346	27.6
<b>Time of the crash</b>		
00:00-05:59	169	13.5
06:00-11:59	381	30.5
12:00-17:59	450	36.0
18:00-23:59	250	20.0
<b>Day or night<sup>a</sup></b>		
Day	914	73.1
Night	336	26.9
<b>Weather</b>		
Clear	1031	82.5
Cloudy	77	6.2
Foggy	8	0.6
Rainy	102	8.2
Unspecified	116	9.3
<b>Road condition</b>		
Dry	1050	84.0
Wet	155	12.4
Ice	19	1.5
Snowfall	9	0.72
Others	17	1.36
<b>Type of the crash</b>		
Single vehicle	612	49.0
Vehicle to vehicle	634	51.0
Others	4	<0.1
<b>Responsibility Score (RS)</b>		
RS < 12 (culpable)	304	24.9
RS ≥ 12 (non-culpable)	946	75.1

<sup>a</sup> Day/Night was classified using mean sunrise/sunset time of the month from Korea Meteorological Administration database.

Table 8. Frequency and proportion of prescribed antidepressants.

<b>Antidepressants</b>	<b>Number of drivers (n=1,250)</b>	<b>%</b>
<b>Drivers who prescribed one class of AD</b>	871	69.7
TCA <sub>s</sub>	442	35.4
SSRI <sub>s</sub>	123	9.8
SNRI <sub>s</sub>	22	1.8
Others <sup>a</sup>	284	22.7
<b>Drivers who prescribed two classes AD</b>	252	20.2
TCA <sub>s</sub> + SSRI <sub>s</sub>	48	3.8
TCA <sub>s</sub> + SNRI <sub>s</sub>	13	1.0
TCA <sub>s</sub> + others <sup>a</sup>	98	7.8
SSRI <sub>s</sub> + SNRI <sub>s</sub>	6	0.5
SSRI <sub>s</sub> + others <sup>a</sup>	81	6.5
SNRI <sub>s</sub> + others <sup>a</sup>	6	0.5
<b>Drivers who prescribed three classes of AD</b>	100	8.0
<b>Drivers who prescribed four classes of AD</b>	27	2.2

AD: antidepressant; TCA: Tricyclic antidepressant; SSRI: Selective serotonin reuptake inhibitor; SNRI: Serotonin–norepinephrine reuptake inhibitor.

<sup>a</sup> Others included Monoamine oxidase inhibitors (moclobemide), bupropion, hyperici herba, mirtazapine, tianeptine, trazodone and amoxapine.

### 3.1.3 항우울제 복용과 교통사고로 인한 사망 발생 간의 연관성 분석

#### (1) 환자-교차연구

최종 대상자 1,250명을 대상으로 1,250건의 위험기간과 5,000건의 대조기간을 1:4 짝짓기하여 조건부로지스틱회귀분석을 시행한 결과, 전체 항우울제 복용자에서 교통사고로 인한 사망 발생의 보정대응위험도는 1.32(95% CI: 1.03–1.70)로 산출되었다.

항우울제 약효군별로 보정대응위험도를 산출한 결과, SSRI, SNRI를 복용한 운전자에서 교통사고로 인한 사망위험이 높은 것으로 나타났으나 (각각 보정대응위험도 2.04(95% CI: 1.35–3.09), 9.85(95% CI: 4.16–23.06)), TCAs를 사용한 경우에는 유의하지 않았다. SSRI 중 가장 높은 위험도를 보인 약물은 paroxetine이었고 (보정대응위험도=4.80(95% CI: 2.05–11.22)), escitalopram이 그 뒤를 이었다. SNRI 중에서는 milnacipran이 가장 높은 보정대응위험도를 나타내었으며 (보정대응위험도=27.01, 95% CI: 2.99–243.83), duloxetine이 두 번째로 높았다. 중간에 항우울제를 변경하여 복용한 경우에는 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. (Table 9).

연구대상자의 특성에 따라 층화하여 위험도를 분석한 결과 65세 미만에서 보정대응위험도가 1.51(95% CI: 1.10–2.08)로 유의하게 높았으나, 65세 이상에서는 1.08(95% CI: 0.77–1.50)로 유의하지

않은 결과를 나타내었다. 또한 CCI 점수가 5점 초과인 경우(보정대응위험도= 1.45 (95% CI: 1.03-2.05)), 책임점수가 12점 미만인 경우(보정대응위험도= 1.62 (95% CI: 1.02-2.58)), 우울증 진단 기록이 있는 경우(보정대응위험도= 1.53 (95% CI: 1.15-2.04)) 교통사고로 인한 사망 발생에 있어 통계적으로 유의한 위험도를 나타내었다. (Table 10)

대조기간과 위험기간 사이 휴약기간(washout period)을 60, 90, 120, 150 일로 하여 민감도 분석을 수행한 결과 180일로 정의한 결과와 유사하게 나타났다. (Table 11)

Table 9. Risk of fatal road traffic accidents associated with the use of antidepressant according to the class of antidepressants.

	Discordant pairs (n)		Crude OR (95% CI)	Adjusted OR (95% CI)
	Exposed in control period	Exposed in hazard period		
Total AD	429	596	1.56 (1.25-1.95)	1.32 (1.03-1.70) <sup>c</sup>
TCA	216	256	1.26 (0.91-1.75)	1.06 (0.74-1.52) <sup>d</sup>
SSRI <sup>a</sup>	159	248	1.93 (1.33-2.79)	2.04 (1.35-3.09) <sup>d</sup>
Escitalopram	87	136	1.85 (1.14-3.00)	1.68 (1.02-2.76) <sup>e</sup>
Fluoxetine	40	45	1.18 (0.54-2.61)	1.15 (0.52-2.55) <sup>e</sup>
Paroxetine	28	78	5.07 (2.27-11.33)	4.80 (2.05-11.22) <sup>e</sup>
Sertraline	23	22	0.94 (0.32-2.77)	0.61 (0.20-1.84) <sup>e</sup>
SNRI	25	97	6.63 (3.18-13.8)	9.85 (4.17-23.26) <sup>d</sup>
Duloxetine	17	63	5.93 (2.47-14.21)	6.08 (2.41-15.35) <sup>f</sup>
Milnacipran	1	20	19.98 (2.34-170.83)	27.01 (2.99-243.83) <sup>f</sup>
Venlafaxine	11	22	3.15 (0.78-12.69)	2.62 (0.65-10.54) <sup>f</sup>
Others <sup>b</sup>	212	259	1.32 (0.95-1.83)	0.96 (0.66-1.38) <sup>d</sup>
Change in use of				
Total AD	296	327	1.21 (0.95-1.55)	0.97 (0.74-1.28) <sup>g</sup>
Class of AD				
TCA	145	161	1.11 (0.78-1.56)	20.88 (0.61-1.26) <sup>h</sup>

SSRI	77	89	1.15 (0.72-1.83)	0.93 (0.57-1.51) <sup>h</sup>
SNRI	19	22	1.15 (0.45-2.93)	0.88 (0.33-2.37) <sup>h</sup>
Others <sup>b</sup>	130	171	1.31 (0.93-1.85)	1.09 (0.76-1.56) <sup>h</sup>

AD: antidepressant; TCA: tricyclic antidepressant; SSRI: selective serotonin reuptake inhibitor; SNRI: serotonin–norepinephrine reuptake inhibitor; OR: odds ratio, CI: confidence interval.

<sup>a</sup> Citalopram and fluvoxamine could not be estimated due to small sample sizes.

<sup>b</sup> Others included monoamine oxidase inhibitors (moclobemide), bupropion, hyperici herba, mirtazapine, tianeptine, trazodone and amoxapine.

<sup>c</sup> Adjusted for the use of narcotics, muscle relaxants, antipsychotics, antihistamines, antispasmodics, antiemetics, hypnotics, change in use of all antidepressants, and new onset of psychiatric conditions such as anxiety and psychosis/schizophrenia.

<sup>d</sup> Adjusted for the use of narcotics, muscle relaxants, antipsychotics, antihistamines, antispasmodics, antiemetics, hypnotics, change in each class of antidepressant (TCA, SSRI, SNRI, others) and new onset of psychiatric conditions such as anxiety and psychosis/schizophrenia.

<sup>e</sup> Adjusted for the use of another class of antidepressant (TCA, SNRI, others), use of individual SSRIs, narcotics, muscle relaxants, antipsychotics, antihistamines, antispasmodics, antiemetics, hypnotics, change in the use of other class of antidepressants (TCA, SNRI, others), and new onset of psychiatric conditions such as anxiety and psychosis/schizophrenia.

<sup>f</sup> Adjusted for the use of other class of antidepressant (TCA, SSRI, others), use of individual SNRIs, narcotics, muscle relaxants, antipsychotics, antihistamines, antispasmodics, antiemetics, hypnotics, change in the use of another class of antidepressant (TCA, SSRI, others), and new onset of psychiatric conditions such as anxiety and psychosis/schizophrenia.

<sup>g</sup> Adjusted OR from model marked with superscript ‘c’

<sup>h</sup> Adjusted ORs from model marked with superscript ‘d’



Table 10. Risk of fatal road traffic accidents associated with the use of antidepressant: total risk and stratified analysis according to age, Charlson comorbidity index, responsibility score, and presence of depression.

	Crude OR (95% CI)	Adjusted OR <sup>a</sup> (95% CI)
<b>Total</b>	1.56 (1.25-1.95)	1.32 (1.03-1.70)
<b>Age</b>		
<65	1.86 (1.37 – 2.53)	1.51 (1.10 - 2.08)
≥65	1.26 (0.91 – 1.75)	1.08 (0.77 - 1.50)
<b>Charlson comorbidity index</b>		
CCI≤5	1.37 (1.02 – 1.85)	1.17 (0.86 - 1.60)
CCI>5	1.80 (1.29 - 2.51)	1.45 (1.03 - 2.05)
<b>Responsibility score</b>		
RS< 12 (culpable)	1.84 (1.18 - 2.86)	1.62 (1.02 - 2.58)
RS≥ 12 (non-culpable)	1.46 (1.13 - 1.89)	1.23 (0.94 - 1.60)
<b>Depression</b>		
Yes	1.67 (1.27 - 2.21)	1.53 (1.15 - 2.04)
No	1.35 (0.93 - 1.96)	0.96 (0.66 - 1.42)

OR: odds ratio; CI: confidence interval; CCI: Charlson comorbidity index; RS: Responsibility score.

<sup>a</sup>Adjusted for the use of narcotics, muscle relaxants, antipsychotics, antihistamines, antispasmodics, antiemetics, and hypnotics and new onset of psychiatric conditions such as anxiety and psychosis/schizophrenia.

Table 11. Sensitivity analysis for the risk of fatal road traffic accidents in antidepressant users with respect to washout periods.

Washout period	Discordant pairs (n)		Crude OR (95% CI)	Adjusted OR <sup>a</sup> (95% CI)
	Exposed in control period	Exposed in hazard period		
<b>60 days</b>	377	516	1.49 (1.18-1.88)	1.26 (0.97-1.63)
<b>90 days</b>	388	540	1.56 (1.23-1.97)	1.30 (1.03-1.65)
<b>120 days</b>	408	557	1.54 (1.22-1.95)	1.30 (1.02-1.64)
<b>150 days</b>	424	576	1.54 (1.20-1.89)	1.27 (1.01-1.60)
<b>180 days</b>	429	596	1.56 (1.25-1.95)	1.32 (1.03-1.70)

OR: odds ratio, CI: confidence interval.

<sup>a</sup>Adjusted for the use of narcotics, muscle relaxants, antipsychotics, antihistamines, antispasmodics, antiemetics, hypnotics, and new onset of psychiatric conditions such as anxiety and psychosis/schizophrenia.

## (2) 환자-환자시간대조군연구

환자-환자시간대조군연구를 수행하기 위하여, HIRA-NPS 자료를 이용하여 2010년부터 2014년까지 항우울제 처방 경향을 분석한 결과 TCAs를 제외한 모든 항우울제의 처방 건수가 시간이 경과함에 따라 증가하는 경향을 나타내었다. SSRIs의 증가는 대부분 escitalopram의 증가에 따른 것이었으며, fluoxetine과 paroxetine은 크게 증가하지 않았다. SNRIs 중에서는 duloxetine의 기간 내 처방건수가 크게 증가한 것으로 나타났다. (Figure 3-5)

환자-환자시간대조군연구설계를 적용하여 위험도를 확인한 결과 전체 항우울제의 보정대응위험도는 1.05(95% CI: 0.86-1.28)로 통계적으로 유의하지 않았다. 약물 처방 경향에 변화가 있었던 SSRIs, SNRIs, escitalopram, duloxetine 복용자에서 환자-환자시간대조군연구를 수행한 결과 환자-교차연구와는 반대로 모든 약효군 및 성분에서 유의하지 않은 결과를 나타내었다. (Table 12)

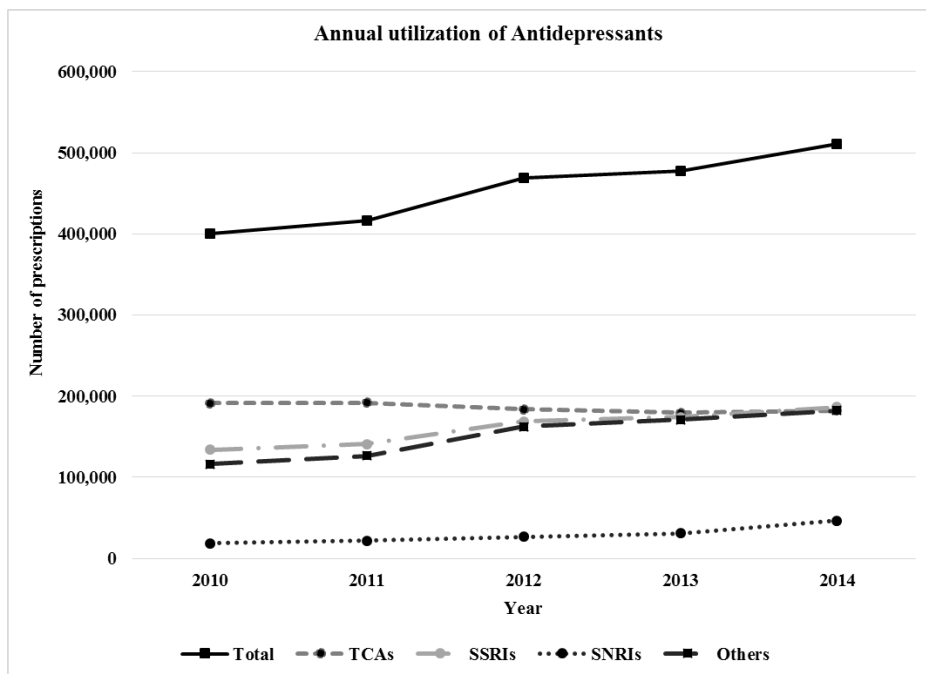


Figure 3. Annual utilization of antidepressants in Korea from 2010 to 2014. TCA: tricyclic antidepressants; SSRI: selective serotonin reuptake inhibitor; SNRI: serotonin–norepinephrine reuptake inhibitor.

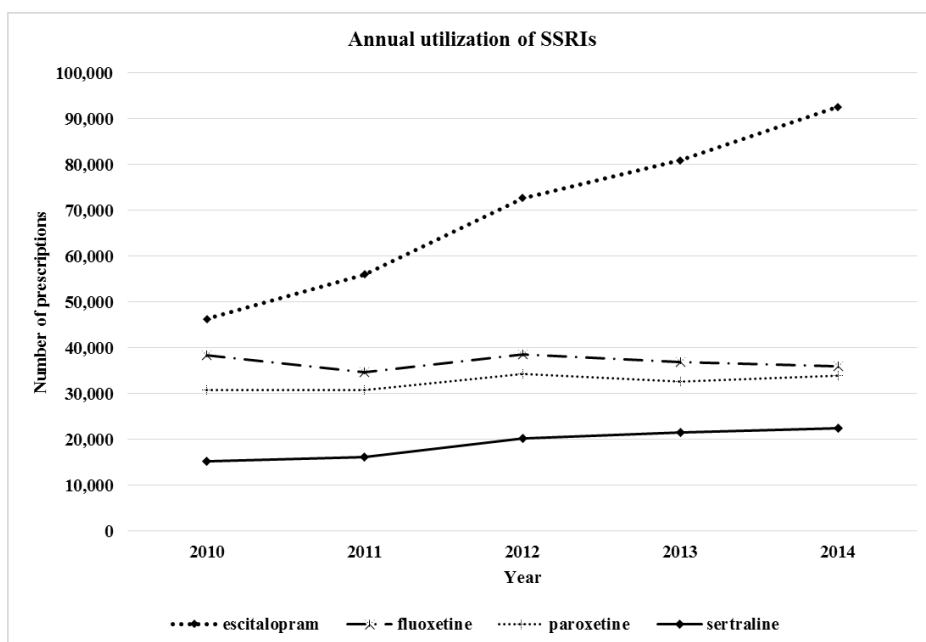


Figure 4. Annual utilization of selective serotonin reuptake inhibitor in Korea from 2010 to 2014. SSRI: selective serotonin reuptake inhibitor.

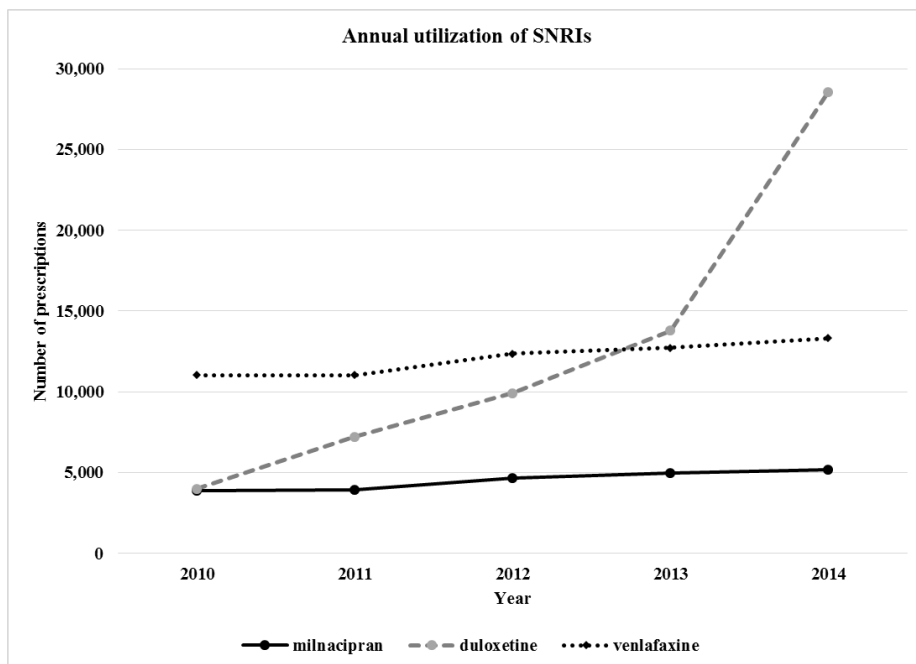


Figure 5. Annual utilization of serotonin–norepinephrine reuptake inhibitor in Korea from 2010 to 2014. SNRI: serotonin–norepinephrine reuptake inhibitor.

Table 12. Case-case-time-control analysis for the risk of fatal road traffic accidents according to the use of all antidepressants, SSRIs, SNRIs, escitalopram, and duloxetine.

	<b>CCO:</b> <b>Adjusted OR (95% CI)</b>	<b>CCTC:</b> <b>Adjusted OR (95% CI)</b>
Total AD <sup>a</sup>	1.32 (1.03, 1.70)	1.05 (0.86, 1.28)
SSRI <sup>b</sup>	2.04 (1.35, 3.09)	1.04 (0.72, 1.50)
Escitalopram <sup>c</sup>	1.68 (1.02, 2.76)	1.06 (0.62, 1.81)
SNRI <sup>b</sup>	9.85 (4.17, 23.26)	1.23 (0.51, 2.95)
Duloxetine <sup>d</sup>	6.08 (2.41, 15.35)	0.57 (0.18, 1.86)

AD: antidepressant; OR: odds ratio; CI: confidence interval; CCO: case-crossover; CCTC: case-case-time-control; SSRI: selective serotonin reuptake inhibitor; SNRI: serotonin–norepinephrine reuptake inhibitor.

<sup>a</sup> Adjusted for the use of narcotics, muscle relaxants, antipsychotics, antihistamines, antispasmodics, antiemetics, hypnotics, change in use of all antidepressants, and new onset of psychiatric conditions such as anxiety and psychosis/schizophrenia.

<sup>b</sup> Adjusted for the use of narcotics, muscle relaxants, antipsychotics, antihistamines, antispasmodics, antiemetics, hypnotics, change in each class of antidepressant (TCA, SSRI, SNRI, others) and new onset of psychiatric conditions such as anxiety and psychosis/schizophrenia.

<sup>c</sup> Adjusted for the use of another class of antidepressant (TCA, SNRI, others), use of individual SSRIs, narcotics, muscle relaxants, antipsychotics, antihistamines, antispasmodics, antiemetics, hypnotics, change in the use of another class of antidepressants (TCA, SNRI, others), and new onset of psychiatric conditions such as anxiety and psychosis/schizophrenia.

<sup>d</sup> Adjusted for the use of another class of antidepressant (TCA, SSRI, others), use of individual SNRIs, narcotics, muscle relaxants, antipsychotics, antihistamines, antispasmodics, antiemetics, hypnotics, change in the use of other class of antidepressant (TCA, SSRI, others), and new onset of psychiatric conditions such as anxiety and psychosis/schizophrenia.

## 3.2 허혈성 뇌졸중 발생 위험도 연구

### 3.2.1 연구대상자 선정

2003년 1월 1일부터 2015년 12월 31일까지 우리나라 전국 소재 의료기관을 방문한 60세 이상 노인 중 최소 1회 이상 우울증(F32, F33)으로 진단받은 기록이 확인된 환자는 112,554명이었다. 이들 가운데 개시일자(index date)를 기준으로 연령이 100세 이상인 환자 24명, 뇌졸중 과거력이 있거나 허혈성 뇌졸중 발생의 원인이 될 수 있는 뇌혈관질환의 과거력이 있는 환자 30,327명, 항우울제 사용자 중 이전 1년간 항우울제를 처방 받은 기록이 있는 환자 31,071명, 개시일자에 2가지 성분 이상의 항우울제를 처방 받은 환자 8,664명, 개시일자가 2015년 12월 31일이거나, 개시일자에 허혈성 뇌졸중이 발생하여 추적기간이 0인 환자 331명을 제외한 결과 총 42,137명이 연구 대상으로 포함되었다. 이 중 항우울제 사용군이 35,516명(84.3%), 항우울제 비사용군이 6,621명(15.7%)이었다. (Figure 6)



### 3.2.2 연구대상자의 특성

전체 연구대상자는 42,137명으로 항우울제 비사용군 6,621명, 약한 세로토닌 재흡수 억제제 복용군 14,082명, 중간 세로토닌 재흡수 억제제 복용군 14,967명이었으며, 강한 세로토닌 재흡수 억제제 복용군은 6,467명이었다. 전체 연구대상자들의 평균 연령은 73.6세이었고, 70-79세가 가장 많았으며, 비사용군의 평균 연령이 75.7세로 가장 높았다. 여성이 약 65%이었고, 고혈압, 고지혈증 그리고 당뇨병의 과거력이 있는 경우가 가장 많았으며, 80% 이상의 연구대상자가 비스테로이드성소염진통제를, 60% 이상의 환자가 마약성진통제를, 50% 이상의 환자가 고혈압치료제를 복용한 것으로 나타났다. (Table 13) 연구 대상자에 대해 표준화이환비를 적용하여 생성된 가상의 연구대상집단은 항우울제 비사용군 6,621명, 약한 세로토닌 재흡수 억제제 복용군 6,627명, 중간 세로토닌 재흡수 억제제 복용군 6,620명이었으며, 강한 세로토닌 재흡수 억제제 복용군은 6,640명이었고 네 군에서 공변량의 분포가 적절하게 균형을 이루는 것을 관찰할 수 있었다. (Table 14)

### 3.2.3 항우울제 복용 양상

항우울제 약효군별로는 TCAs를 복용한 환자가 14,521명(40.9%)으로 가장 많았고, SSRIs 복용자 10,683명(30.1%), 기타 항우울제 복용자 8,979명(25.3%), SNRIs 복용자 1,333명(3.8%) 순으로 나타났다. 세부 성분별로는 amitriptyline 복용자가 8,165명(23.0%)으로 가장 많았고, escitalopram 3,893명(11.0%), tianeptine 3,736명(10.5%), trazodone 3,093명(8.7%) 순이었다. (Table 15)

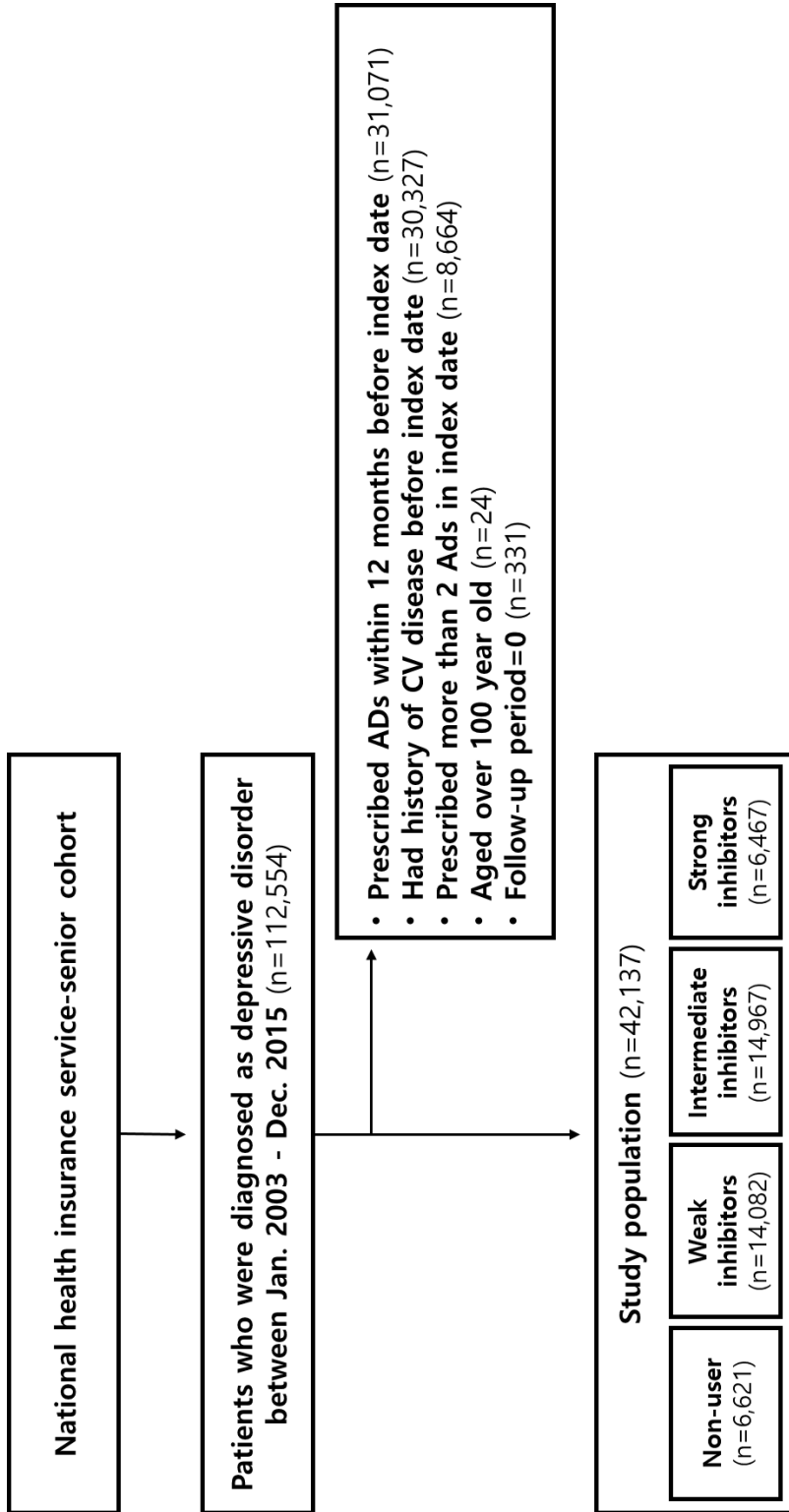


Figure 6. Flowchart for selection of the study population.  
AD: antidepressants; CV: cerebrovascular.



Ischemic heart disease	255(3.9)	557(4.0)	-0.005	585(3.9)	-0.003	280(4.3)	-0.024
Valvular heart disease	55(0.8)	106(0.8)	0.009	123(0.8)	0.001	47(0.7)	0.012
Heart failure	254(3.8)	413(2.9)	0.050	497(3.3)	0.028	221(3.4)	0.022
PVD	714(8.6)	1,533(9.0)	-0.007	1,740(9.6)	-0.027	680(8.8)	0.008
Renal failure	89(1.3)	133(0.9)	0.038	162(1.1)	0.024	69(1.1)	0.025
Hyperlipidemia	1,251(18.9)	2,810(20.0)	-0.027	3,149(21.0)	-0.054	1,345(20.8)	-0.048
COPD	304(4.6)	632(4.5)	0.005	691(4.6)	-0.001	275(4.3)	0.016
Pneumonia	261(3.9)	557(4.0)	-0.001	627(4.2)	-0.013	228(3.5)	0.022
Liver disease	617(9.3)	1,502(10.7)	-0.045	1,586(10.6)	-0.043	697(10.8)	-0.049
Malignant tumor	519(7.8)	1,216(8.6)	-0.029	1,256(8.4)	-0.020	584(9.0)	-0.043
<b>Previous use of</b>							
Nsaids	5,379(81.2)	12,385(88.0)	-0.187*	13,170(88.0)	-0.188*	5,495(85.0)	-0.100*
Opioids	4,178(63.1)	9,926(70.5)	-0.157*	10,464(69.9)	-0.145*	4,366(67.5)	-0.093
Antihypertensives	3,752(55.7)	8,206(58.3)	-0.032	8,921(59.6)	-0.060	3,877(60.0)	-0.067
Antidiabetics	956(14.4)	2,026(14.4)	0.001	2,357(15.8)	-0.037	982(15.2)	-0.022
Statins	1,002(15.1)	2,318(16.5)	-0.036	2,624(17.5)	-0.065	1,100(17.0)	-0.051
Antipsychotics	2,802(42.3)	6,842(48.6)	-0.126*	6,877(46.0)	-0.073	3,066(47.4)	-0.102*
PAI	1,162(17.6)	2,449(17.4)	0.004	2,716(18.2)	-0.016	1,203(18.6)	-0.027

SMD: standardized mean difference; SD: standard deviation; CCI: Charlson comorbidity index; PVD: peripheral vascular disease; COPD:

chronic obstructive pulmonary disease; NSAIDs: non-steroidal anti-inflammatory drugs; PAI: platelet aggregation inhibitors.

\*Standardized mean difference was >0.1 between each group and reference group (non-user).

Table 14. Baseline characteristics of study population after SMR weighting.

Characteristics	Non-user (n=6,621) N, (%)	Antidepressants user N, (%)				
		Weak inhibitors (n=6,627)	SMD	Intermediate inhibitors (n=6,620)	Strong inhibitors (n=6,640)	SMD
Gender						
Male	2,375(35.9)	2,218(33.5)	0.050	2,111(31.9)	2,151(32.4)	0.073
Female	4,246(64.1)	4,408(66.5)	-0.050	4,509(68.1)	4,489(67.6)	-0.073
Age						
Mean±SD	75.7 ± 7.4	75.7 ± 7.3	-0.000	75.8 ± 7.0	75.8 ± 7.5	-0.008
60-69	1,389(21.0)	1,381(20.8)	0.003	1,378(20.8)	1,448(21.8)	-0.019
70-79	3,309(50.0)	3,318(50.1)	-0.002	3,319(50.1)	3,181(47.9)	0.042
80+	1,923(29.0)	1,927(29.1)	-0.001	1,923(29.1)	2,011(30.3)	-0.030
CCI						
Mean±SD	1.3 ± 1.7	1.4 ± 1.6	0.017	1.4 ± 1.7	1.4 ± 1.7	-0.024
0	2,628(39.7)	2,624(39.6)	0.002	2,568(38.8)	2,594(39.1)	0.013
1	1,784(27.0)	1,760(26.6)	0.009	1,786(27.0)	1,709(25.7)	0.027
2	995(15.0)	1,049(15.8)	-0.022	1,016(15.3)	1,043(15.7)	-0.019
3	563(8.5)	570(8.6)	-0.004	601(9.1)	609(9.2)	-0.024
4+	651(9.8)	624(9.4)	0.014	949(9.8)	685(10.3)	-0.016
Previous diagnosis of						
Diabetes mellitus	1,219(18.4)	1,249(18.9)	-0.011	1,318(19.9)	1,277(19.2)	-0.020
Hypertension	3,257(49.2)	3,216(48.5)	0.013	3,321(50.2)	3,312(49.9)	-0.014
Atrial fibrillation	129(2.0)	104(1.6)	0.030	112(1.7)	110(1.7)	0.022

Ischemic heart disease	255(3.9)	265(4.0)	-0.007	255(3.9)	-0.000	299(4.5)	-0.033
Valvular heart disease	55(0.8)	51(0.8)	0.008	55(0.8)	0.000	56(0.8)	-0.001
Heart failure	254(3.8)	215(3.2)	0.033	235(3.6)	0.015	268(4.0)	-0.010
PVD	510(7.7)	524(7.9)	-0.008	562(8.5)	-0.029	520(7.8)	-0.005
Renal failure	89(1.3)	73(1.1)	0.023	81(1.2)	0.011	83(1.3)	0.008
Hyperlipidemia	1,251(18.9)	1,274(19.2)	-0.008	1,350(20.4)	-0.037	1,361(20.5)	-0.040
COPD	304(4.6)	308(4.7)	-0.003	313(4.7)	-0.006	308(4.7)	-0.003
Pneumonia	261(3.9)	251(3.8)	0.008	266(4.0)	-0.004	219(3.3)	0.034
Liver disease	617(9.3)	623(9.4)	-0.003	642(9.7)	-0.013	658(9.9)	-0.019
Malignant tumor	519(7.8)	517(7.8)	0.001	500(7.6)	0.011	549(8.3)	-0.015
<b>Previous use of</b>							
Nsaids	5,379(81.2)	5,385(81.3)	-0.001	5,382(81.3)	-0.001	5,413(81.5)	-0.007
Opioids	4,178(63.1)	4,167(62.9)	0.005	4,169(63.0)	0.003	4,159(62.6)	0.009
Antihypertensives	3,752(56.7)	3,836(57.9)	-0.025	3,934(59.4)	-0.056	4,043(60.9)	-0.086
Antidiabetes	956(14.4)	949(14.3)	0.003	1,032(15.6)	-0.032	1,009(15.2)	0.021
Statins	1,002(15.1)	1,066(16.1)	-0.026	1,134(17.1)	-0.054	1,119(16.9)	-0.047
Antipsychotics	2,802(42.3)	2,759(41.6)	0.014	2,750(41.5)	0.016	2,751(41.4)	0.018
PAI	1,162(17.6)	1,170(17.7)	-0.003	1,213(18.3)	-0.019	1,304(19.6)	-0.054

SMD; standardized mean difference SD; standard deviation CCI; Charlson comorbidity index PVD; peripheral vascular disease COPD; chronic obstructive pulmonary disease NSAIDs; Non-steroidal anti-inflammatory drugs PAI; Platelet aggregation inhibitors.

\*Standardized mean difference was >0.1 between each group and reference group(non-user).

Table 15. Frequency and proportion of prescribed antidepressants.

Medications	Group	N (%)
<b>Weak inhibitors (n=14,082)</b>		
Doxepin	TCA	13(0.04)
Maprotiline	TCA	1(0.00)
Nortriptyline	TCA	2,747(7.73)
Quinupramine	TCA	2,343(6.60)
Desvenlafaxine	SNRI	0(0.00)
Amoxapine	Others <sup>a</sup>	28(0.08)
Bupropion	Others	334(0.94)
Hyperici herba	Others	666(1.88)
Mianserin	Others	6(0.02)
Mirtazapine	Others	1,059(2.98)
Moclobemide	Others	43(0.12)
Nefazodone	Others	13(0.04)
Tianeptine	Others	3,736(10.52)
Trazodone	Others	3,093(8.71)
<b>Intermediate inhibitors (n=14,967)</b>		
Amitriptyline	TCA	8,165(22.99)
Dothiepin	TCA	23(0.06)
Imipramine	TCA	1,167(3.29)
Citalopram	SSRI	501(1.41)
Escitalopram	SSRI	3,893(10.96)
Fluvoxamine	SSRI	339(0.95)
Milnacipran	SNRI	389(1.10)
Venlafaxine	SNRI	489(1.38)
Vortioxetine	Others	1(0.00)
<b>Strong inhibitors (n=6,467)</b>		
Clomipramine	TCA	62(0.17)
Fluoxetine	SSRI	2,101(5.92)
Paroxetine	SSRI	2,033(5.72)
Sertraline	SSRI	1,816(5.11)
Duloxetine	SNRI	455(1.28)

TCA: tricyclic antidepressants; SSRI: selective serotonin reuptake inhibitor; SNRI: serotonin–norepinephrine reuptake inhibitor.

<sup>a</sup> Others included Monoamine oxidase inhibitors (moclobemide), bupropion, hyperici herba, mirtazapine, tianeptine, trazodone and amoxapine.



### 3.2.4 세로토닌 수용체 친화도에 따른 허혈성 뇌졸중 발생

#### 위험 평가

##### (1) 허혈성 뇌졸중 발생률

우울증 환자에서 허혈성 뇌졸중의 발생률은 항우울제 비사용군 51.18건/1,000인년, 약한 세로토닌 재흡수 억제제 복용군 48.51건/1,000인년, 중간 세로토닌 재흡수 억제제 복용군 50.95건/1,000인년, 강한 세로토닌 재흡수 억제제 복용군에서 53.76건/1,000인년으로 나타났다. 남성에서의 발생률이 여성에서의 발생률보다 높았고, 연령이 증가할수록 발생률이 높아지는 양상을 보였다. 남성에서는 강한 세로토닌 재흡수 억제제 복용군, 항우울제 비복용군 순으로 높은 발생률을 나타내었고(각각 63.39건/1,000인년, 62.91건/1,000인년), 여성에서는 비복용군에서 가장 낮고 세로토닌 재흡수 억제 정도가 강한 복용군 일수록 높은 허혈성 뇌졸중 발생률을 보였다. 연령별로 분석한 결과 모든 연령군에서 강한 세로토닌 재흡수 억제제 복용군의 허혈성 뇌졸중 발생률이 각각 41.19건/1,000인년, 62.34건/1,000인년, 68.18건/1,000인년으로 가장 높게 나타났다. 60-69세와 80세 이상 환자에서는 약한 세로토닌 재흡수 억제제 복용군과 중간 세로토닌 재흡수 억제제 복용군의 발생률이 비복용군에서의 발생률보다 낮았으나, 70-79세 환자에서는 비복용군에서의

발생률이 가장 낮고 세로토닌 재흡수 억제 정도가 강한 복용군  
일수록 허혈성 뇌졸중 발생률이 높은 것으로 나타났다. (Table 16)

Table 16. Incidence rates of ischemic stroke according to age and gender.

Variables	Non-user	Antidepressants user		
		Weak inhibitors	Intermediate inhibitors	Strong inhibitors
Total	51.18 (45.18-57.97)	48.51 (44.83-52.49)	50.95 (46.27-53.92)	53.76 (47.03-61.45)
Gender				
Male	62.91 (53.85-78.25)	54.16 (47.23-62.11)	50.80 (44.13-58.48)	63.39 (50.77-79.14)
Female	43.74 (37.00-51.72)	44.60 (40.37-49.28)	48.17 (43.86-52.90)	49.48 (41.85-58.50)
Age				
60-69	40.46 (29.90-54.75)	35.93 (31.18-41.40)	35.77 (31.13-41.10)	41.19 (32.69-51.89)
70-79	45.34 (37.64-54.61)	52.04 (46.40-58.37)	57.28 (51.41-63.82)	62.34 (51.80-75.02)
80+	67.13 (56.29-84.84)	66.04 (57.88-83.70)	64.10 (53.63-78.92)	68.18 (47.95-96.94)

Incidence rates were calculated per 1,000 person-years (95% confidence interval).

## (2) 허혈성 뇌졸중 발생 위험 비교

### 1) 표준화이환비를 적용한 코호트에서 비례위험가정만족 확인

표준화이환비를 이용하여 가중치를 적용한 코호트에서 log-minus-log survival 그래프를 그려 허혈성 뇌졸중 발생을 시간에 따라 나타내었을 때 항우울제를 복용한 세 군 모두에서 항우울제 비복용군과의 위험도 곡선이 교차하거나 중복되지 않아, 시간에 따라 위험이 변화하지 않고 비례위험가정이 만족함을 확인하였다. (Figure 7-9)

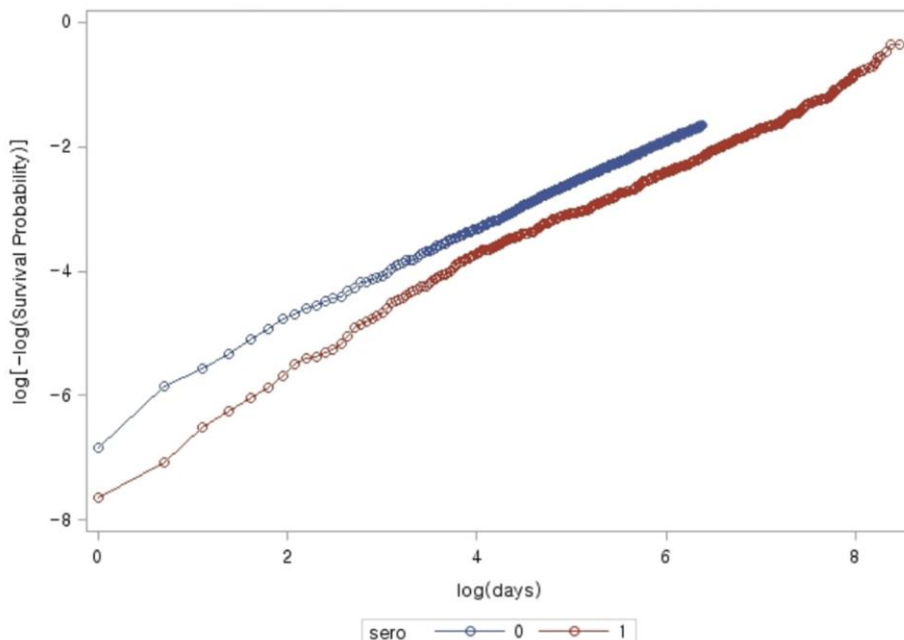


Figure 7. Survival curve for the risk of ischemic stroke in SMR weighted cohort. (blue: non-user group, red: weak inhibitors group)

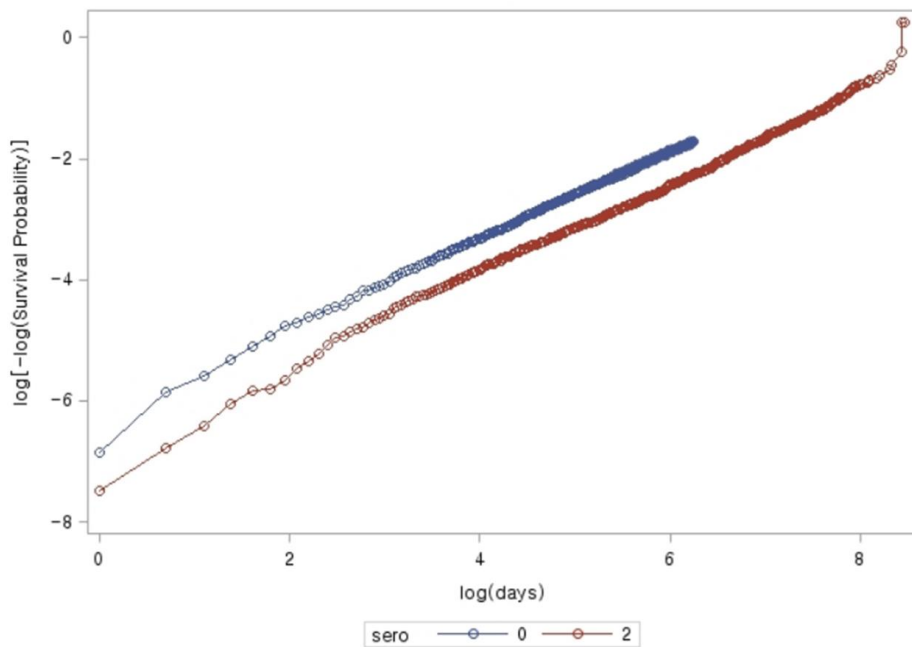


Figure 8. Survival curve for the risk of ischemic stroke in SMR weighted cohort. (blue: non-user group, red: intermediate inhibitors group)

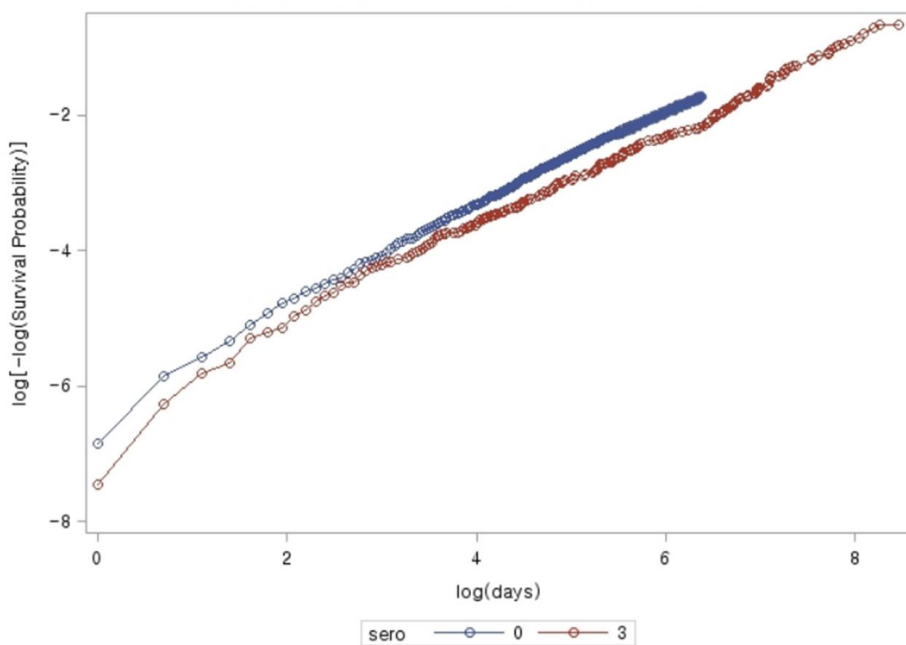


Figure 9. Survival curve for the risk of ischemic stroke in SMR weighted cohort. (blue: non-user group, red: strong inhibitors group)

## 2) 허혈성 뇌졸중 발생 위험도

항우울제 비사용군 대비 세로토닌 재흡수 억제 정도에 따른 허혈성 뇌졸중 발생위험도를 산출하였다. 조위험도는 약한 세로토닌 재흡수 억제제 복용군 1.19 (95% CI: 0.96–1.45), 중간 세로토닌 재흡수 억제제 복용군 1.13 (95% CI: 0.89–1.38), 강한 세로토닌 재흡수 억제제 복용군 1.27 (95% CI: 1.02–1.55) 이었고, 표준화이환비를 적용하였을 때의 발생위험도는 약한 세로토닌 재흡수 억제제 복용군 1.17 (95% CI: 0.96–1.42), 중간 세로토닌 재흡수 억제제 복용군 1.13 (95% CI: 0.91–1.36), 강한 세로토닌 재흡수 억제제 복용군 1.24 (95% CI: 1.01–1.52) 이었다. 우도비 검정법을 이용한 모델적합도 검정을 통하여 구축된 최종 모델에서 연구대상자의 성별, 찰슨동반질환지표(CCI), 신부전 및 암 과거력, 항응고제와 항혈전제, 마약성진통제, 고혈압치료제의 과거 사용기록을 보정한 최종 위험도는 약한 세로토닌 재흡수 억제제 복용군 1.16 (95% CI: 0.95–1.42), 중간 세로토닌 재흡수 억제제 복용군 1.12 (95% CI: 0.92–1.36), 강한 세로토닌 재흡수 억제제 복용군 1.24 (95% CI: 1.01–1.51)으로, 세로토닌 재흡수 억제 정도가 강한 항우울제를 복용한 노인 우울증 환자에서의 허혈성 뇌졸중 발생위험이 항우울제를 복용하지 않은 노인 우울증 환자 대비 통계적으로 유의하게 높은 것을 확인하였다. (Table 17)

Table 17. Risk of ischemic stroke associated with the use of antidepressants according to the degree of serotonin reuptake inhibition.

	<b>Crude HR (95% CI)</b>	<b>SMR weighted HR (95% CI)</b>	<b>Fully adjusted HR<sup>a</sup> (95% CI)</b>
<b>Weak inhibitors</b>	1.19 (0.96-1.45)	1.17 (0.96-1.42)	1.16 (0.95-1.42)
<b>Intermediate inhibitors</b>	1.13 (0.89-1.38)	1.13 (0.91-1.36)	1.12 (0.92-1.36)
<b>Strong inhibitors</b>	1.27 (1.02-1.55)	1.24(1.01-1.52)	1.24 (1.01-1.51)

HR: hazard ratio; CI: confidence interval; SMR: standardized morbidity ratio.

<sup>a</sup> The fully adjusted model is a further augmented SMR weighted model by multivariable analysis including gender, Charlson comorbidity index, previous diagnosis of renal failure, malignant tumor and previous use of opioids, platelet aggregation inhibitors and antihypertensives.

복용 기간별로 살펴본 결과 28일 이상 56일 미만 복용한 경우 강한 세로토닌 재흡수 억제제 복용군에서 허혈성 뇌졸중 발생 위험이 항우울제 비복용군 대비 1.46배(95% CI: 1.01–2.03) 증가하였고, 56일 이상 지속 복용한 경우에는 중간 세로토닌 재흡수 억제제 복용군과 강한 세로토닌 재흡수 억제제 복용군에서 각각 1.42배(95% CI: 1.08–1.86)와 1.48배(95% CI: 1.10–1.97) 높아지는 것으로 나타났다. (Table 18)



Table 18. Risk of ischemic stroke associated with the use of antidepressants according to the prescribed duration.

<b>Duration</b>	<b>Weak inhibitors HR (95% CI)</b>	<b>Intermediate inhibitors HR (95% CI)</b>	<b>Strong inhibitors HR (95% CI)</b>
<b>&lt;7 days</b>	0.98 (0.68-1.41)	0.86 (0.58-1.28)	1.05 (0.70-1.57)
<b>7–14 days</b>	0.98 (0.66-1.45)	0.89 (0.61-1.29)	1.25 (0.89-1.77)
<b>14–28 days</b>	1.04 (0.73-1.47)	1.12 (0.77-1.63)	1.20 (0.92-1.55)
<b>28-56 days</b>	1.22 (0.85-1.74)	1.25 (0.96-1.58)	1.46 (1.01-2.03)
<b>≥56 days</b>	1.31 (0.98-1.75)	1.42 (1.08-1.86)	1.48 (1.10-1.97)
<i>P for trend</i>	0.214	0.009*	0.028*

HR: hazard ratio; CI: confidence interval.

Hazard ratios were adjusted for gender, Charlson comorbidity index, previous diagnosis of renal failure, malignant tumor and previous use of opioids, platelet aggregation inhibitors and antihypertensives after weighted by SMR.

\*P for trend <0.05.

평균 1일 처방 용량에 따라 용량-반응관계를 평가한 결과 강한 세로토닌 재흡수 억제제 복용군에서 0.5-1 DDD인 경우 허혈성 뇌졸중 발생 위험이 1.28배(95% CI: 1.02-1.66) 높아지는 것으로 나타났으나, 다른 군에서는 통계적으로 유의한 위험도를 나타내지 않았다. (Table 19)

누적 처방 용량별로 나누어 분석한 결과 강한 세로토닌 재흡수 억제제 복용군에서 14 DDD 이상 28 DDD 미만, 28 DDD 이상 56 DDD 미만, 56 DDD 이상 복용한 경우, 항우울제 비복용군 대비 허혈성 뇌졸중 발생 위험이 각각 1.39배(95% CI: 1.03-1.87)와 1.44배(95% CI: 1.00-2.04), 1.51배(95% CI: 1.07-2.26) 높아지는 것으로 나타났고, 중간 세로토닌 재흡수 억제제 복용군에서는 56 DDD 이상 복용한 경우 1.46배(95% CI: 1.01-2.11) 증가하였다. (Table 20)

Table 19. Risk of ischemic stroke associated with the use of antidepressants according to the mean prescribed daily dose.

<b>mPDD</b>	<b>Weak inhibitors HR (95% CI)</b>	<b>Intermediate inhibitors HR (95% CI)</b>	<b>Strong inhibitors HR (95% CI)</b>
<b>&lt;0.5DDD</b>	1.13 (0.87-1.46)	1.17 (0.89-1.50)	1.21 (0.53-2.11)
<b>0.5-1 DDD</b>	1.21 (0.88-1.57)	1.03 (0.74-1.38)	1.28 (1.02-1.66)
<b>DDD&gt;1</b>	1.02 (0.75-1.36)	1.09 (0.81-1.45)	1.23 (0.92-1.50)
<i>P for trend</i>	0.382	0.937	0.281

mPDD: mean prescribed daily dose; HR: hazard ratio; CI: confidence interval. Hazard ratios were adjusted for gender, Charlson comorbidity index, previous diagnosis of renal failure, malignant tumor and previous use of opioids, platelet aggregation inhibitors and antihypertensives after weighted by SMR.

Table 20. Risk of ischemic stroke associated with the use of antidepressants according to the cumulative prescribed dose.

<b>Cumulative dose</b>	<b>Weak inhibitors HR (95% CI)</b>	<b>Intermediate inhibitors HR (95% CI)</b>	<b>Strong inhibitors HR (95% CI)</b>
<b>&lt;7 DDD</b>	1.15 (0.81-1.62)	1.14 (0.77-1.67)	1.12 (0.87-1.52)
<b>7-14 DDD</b>	1.26 (0.89-1.80)	0.99 (0.68-1.44)	1.23 (0.86-1.82)
<b>14-28 DDD</b>	1.21 (0.86-1.71)	1.28 (0.91-1.78)	1.39 (1.03-1.87)
<b>28-56 DDD</b>	1.28 (0.88-1.72)	1.42 (0.98-1.93)	1.44 (1.00-2.04)
<b>≥56 DDD</b>	1.50 (0.93-2.17)	1.46 (1.01-2.11)	1.51 (1.07-2.26)
<i>P for trend</i>	0.079	0.021*	0.061

DDD: daily defined dose; HR: hazard ratio; CI: confidence interval. Hazard ratios were adjusted for gender, Charlson comorbidity index, previous diagnosis of renal failure, malignant tumor and previous use of opioids, platelet aggregation inhibitors and antihypertensives after weighted by SMR.

\*P for trend <0.05.

다빈도 처방된 성분(1,000건 이상)별로 항우울제 비사용군 대비 허혈성 뇌졸중 발생위험도를 살펴본 결과 약한 세로토닌 재흡수 억제제 중 mirtazapine 복용자, 중간 세로토닌 재흡수 억제제 중 escitalopram 복용자에서 항우울제를 복용하지 않은 우울증 환자 대비 통계적으로 유의하게 높은 위험도를 나타내었으며 (aHR=1.29 (95% CI: 1.11-1.56), aHR=1.23 (95% CI: 1.04-1.38)), 강한 세로토닌 재흡수 억제제 복용군에서는 fluoxetine을 제외한 모든 성분(sertraline, paroxetine)의 항우울제 복용 환자에서 허혈성 뇌졸중 발생 위험이 유의하게 높았다. (Table 21)

Table 21. Risk of ischemic stroke associated with the use of individual antidepressants.

	Antidepressants	HR (95% CI)
<b>Weak inhibitors</b>	Mirtazapine	1.29 (1.11 - 1.56)
	Trazodone	1.21 (0.98 - 1.46)
	Nortriptyline	1.16 (0.95 - 1.42)
	Tianeptine	1.06 (0.87 - 1.28)
	Quinupramine	1.11 (0.89 - 1.38)
<b>Intermediate inhibitors</b>	Imipramine	1.28 (0.97 - 1.50)
	Escitalopram	1.23 (1.04 - 1.38)
	Amitriptyline	1.12 (0.92 - 1.36)
<b>Strong inhibitors</b>	Sertraline	1.48 (1.22 - 1.80)
	Paroxetine	1.32 (1.04 - 1.58)
	Fluoxetine	1.17 (0.94 - 1.47)

HR: hazard ratio; CI: confidence interval.

Hazard ratios were adjusted for gender, Charlson comorbidity index, previous diagnosis of renal failure, malignant tumor and previous use of opioids, platelet aggregation inhibitors and antihypertensives after weighted by SMR.

### 3) 층화분석

항우울제 비사용군 대비 세로토닌 재흡수 억제 정도에 따른 허혈성 뇌졸중 발생위험도를 성별에 따라 층화분석한 결과 남성에서는 세 군 모두 유의한 위험도를 나타내지 않았으나, 여성에서는 강한 세로토닌 재흡수 억제제 복용군에서 1.36배(95% CI: 1.04-1.78) 높은 위험도를 나타내었다. 그러나 성별에 따른 위험도 값이 통계적으로 유의하게 다르다고 볼 수 없었다( $p$  for interaction $>0.05$ ).

약한 세로토닌 재흡수 억제제 복용군과 중간 세로토닌 재흡수 억제제 복용군에서 연령군에 따른 허혈성 뇌졸중 발생 위험도가 통계적으로 유의한 차이를 나타내었으며, 두 군 모두 연령이 증가할수록 위험도가 높아지는 경향성을 보였으나, 위험도의 크기는 유의하지 않았다.

강한 세로토닌 재흡수 억제제 복용군 중 개시일자 이전 1년간 당뇨병으로 진단받고 당뇨병치료제를 복용한 기록이 있는 환자에서 허혈성 뇌졸중 발생 위험이 2.17배(95% CI: 1.26-3.79), 마약성진통제를 복용한 환자에서 1.31배(95% CI: 1.00-1.71) 증가하였으며, 진단 및 복용력 여부에 따른 위험도 차이가 통계적으로 유의하였다.

또한 강한 세로토닌 재흡수 억제제 복용군 중 개시일자 이전 1년간 고혈압으로 진단받고 고혈압치료제를 복용한 환자,

스타틴제제 또는 항응고제와 항혈전제의 처방 기록이 없는 환자에서도 허혈성 뇌졸중 발생 위험이 1.25-1.39배 높아지는 것으로 나타났으나, 진단 및 복용력 여부에 따른 위험도 차이는 통계적으로 유의하지 않았다. (Table 22)

Table 22. Risk of ischemic stroke associated with the use of antidepressant: total risk and stratified analysis according to age, gender, previous diagnosis of diseases and previous use of medications.

Variables	Weak inhibitors HR (95% CI)	Intermediate inhibitors HR (95% CI)	Strong inhibitors HR (95% CI)
<b>Total</b>	1.16 (0.95-1.42)	1.12 (0.92-1.36)	1.24 (1.01-1.51)
<b>Gender</b>			
Male	1.04 (0.76-1.41)	0.91 (0.66-1.26)	1.08 (0.79-1.48)
Female	1.27 (0.98-1.64)	1.26 (0.98-1.62)	1.36 (1.04-1.78)
<i>P for interaction</i>	0.278	0.051	0.368
<b>Age</b>			
60-74	1.08 (0.78-1.49)	1.09 (0.84-1.41)	1.24 (0.89-1.71)
75+	1.21 (0.94-1.56)	1.16 (0.85-1.60)	1.25 (0.97-1.62)
<i>P for interaction</i>	0.007*	0.027*	0.059
<b>Previous diagnosis of hypertension with prescription of antihypertensive medication</b>			
Yes	1.24 (0.93-1.66)	1.36 (1.05-1.82)	1.39 (1.06-1.85)
No	1.11 (0.85-1.45)	0.89 (0.68-1.17)	1.13 (0.84-1.51)
<i>P for interaction</i>	0.844	0.093	0.155



Previous diagnosis of diabetes mellitus with prescription of antidiabetics medication			
Yes	1.59 (0.92-2.75)	1.72 (1.04-2.84)	2.17 (1.26-3.79)
No	1.12 (0.90-1.38)	1.03 (0.83-1.28)	1.12 (0.91-1.40)
<i>P for interaction</i>	0.773	0.204	0.048*
Previous diagnosis of hyperlipidemia			
Yes	1.11 (0.68-1.79)	1.12 (0.69-1.81)	1.09 (0.67-1.78)
No	1.18 (0.95-1.46)	1.11 (0.89-1.38)	1.27 (1.01-1.59)
<i>P for interaction</i>	0.819	0.881	0.116
CCI			
0-1	1.14 (0.87-1.43)	1.09 (0.85-1.39)	1.23 (0.95-1.59)
2+	1.25 (0.90-1.74)	1.17 (0.84-1.65)	1.27 (0.90-1.79)
<i>P for interaction</i>	0.227	0.349	0.573
Previous use of NSAIDs			
Yes	1.15 (0.92-1.44)	1.04 (0.83-1.31)	1.17 (0.94-1.48)
No	1.22 (0.81-1.83)	1.41 (0.95-2.11)	1.49 (0.94-2.37)
<i>P for interaction</i>	0.817	0.383	0.510
Previous use of opioids			

Yes	1.27 (0.97-1.65)	1.12 (0.86-1.47)	1.31 (1.00-1.71)
No	1.02 (0.76-1.38)	1.10 (0.82-1.47)	1.14 (0.82-1.57)
<i>P for interaction</i>	0.103	0.308	0.016*

#### Previous use of antipsychotics

Yes	1.10 (0.82-1.49)	1.16 (0.89-1.50)	1.26 (0.92-1.72)
No	1.20 (0.93-1.56)	1.06 (0.78-1.43)	1.23 (0.93-1.61)
<i>P for interaction</i>	0.802	0.428	0.892

#### Previous use of statins

Yes	1.14 (0.66-1.97)	1.28 (0.76-2.16)	1.22 (0.69-2.19)
No	1.18 (0.95-1.45)	1.09 (0.88-1.34)	1.25 (1.00-1.55)
<i>P for interaction</i>	0.426	0.700	0.236

#### Previous use of PAIs

Yes	1.22 (0.79-1.88)	1.05 (0.74-1.12)	1.11 (0.72-1.69)
No	1.15 (0.92-1.44)	1.21 (0.87-1.69)	1.29 (1.02-1.62)
<i>P for interaction</i>	0.773	0.780	0.857

HR:hazard ratio; CI:confidence interval; CCI:Charlson comorbidity index; DDD:daily defined dose; NSAIDs:non-steroidal anti-inflammatory drugs; PAIs: platelet aggregation inhibitors. Hazard ratios were adjusted for gender, Charlson comorbidity index, previous diagnosis of renal failure, malignant tumor and previous use of opioids, platelet aggregation inhibitors and antihypertensives after weighted by SMR.  
\*P for interaction <0.05.

#### 4) 민감도분석

처방 중단 또는 질환의 지속성에 대한 정의가 변화함에 따라 연구결과에 미치는 영향을 평가하기 위한 민감도분석을 실시하였다.

항우울제 복용군에서 처방중단 정의에 대한 민감도분석의 경우 본 연구의 주분석에서는 처방중단의 정의를 60일로 하였는데, 30일로 정의하였을 때 보정된 최종 위험도는 약한 세로토닌 재흡수 억제제 복용군 1.19 (95% CI: 0.98–1.45), 중간 세로토닌 재흡수 억제제 복용군 1.17 (95% CI: 0.96–1.44), 강한 세로토닌 재흡수 억제제 복용군 1.20 (95% CI: 0.98–1.49)이었고, 90일로 정의하였을 때에는 약한 세로토닌 재흡수 억제제 복용군 1.18 (95% CI: 0.96–1.44), 중간 세로토닌 재흡수 억제제 복용군 1.14 (95% CI: 0.93–1.42), 강한 세로토닌 재흡수 억제제 복용군 1.28 (95% CI: 1.02–1.60)으로 세로토닌 억제 정도가 강한 항우울제를 복용한 노인 우울증 환자에서의 허혈성 뇌졸중 발생위험이 항우울제를 복용하지 않은 노인 우울증 환자 대비 통계적으로 유의하게 높은 것을 확인하였다.

항우울제 비복용군에서 우울증의 지속성 정의에 대한 민감도분석의 경우 180일로 정의한 경우의 위험도가 약한 세로토닌 재흡수 억제제 복용군 1.13 (95% CI: 0.91–1.41), 중간 세로토닌 재흡수 억제제 복용군 1.10 (95% CI: 0.88–1.36), 강한 세로토닌 재흡수 억제제 복용군 1.21 (95% CI: 0.99–1.43), 390일로 정의한

경우의 위험도는 약한 세로토닌 재흡수 억제제 복용군 1.21 (95% CI: 0.97-1.46), 중간 세로토닌 재흡수 억제제 복용군 1.13 (95% CI: 0.94-1.38), 강한 세로토닌 재흡수 억제제 복용군 1.28 (95% CI: 1.05-1.56)으로 285일로 정의한 주 분석결과와 같이 강한 세로토닌 재흡수 억제 정도를 가진 항우울제를 복용한 노인 우울증 환자에서 허혈성 뇌졸중의 발생위험이 유의하게 높게 나타났다.

또한 우울증 환자 정의의 타당도에 따라 연구결과에 미치는 영향을 알아보기 위한 민감도분석을 실시하였는데, 2회 이상 우울증으로 진단받은 기록이 있는 환자를 우울증 환자로 정의하였을 때 허혈성 뇌졸중 발생 위험도는 약한 세로토닌 재흡수 억제제 복용군 1.22 (95% CI: 0.92-1.62), 중간 세로토닌 재흡수 억제제 복용군 1.18 (95% CI: 0.89-1.57), 강한 세로토닌 재흡수 억제제 복용군 1.33 (95% CI: 1.00-1.78)으로 1회 이상 진단으로 정의한 경우와 동일하게 강한 세로토닌 재흡수 억제제를 복용한 환자에서 항우울제를 복용하지 않은 환자 대비 허혈성 뇌졸중 발생위험이 유의하게 높은 것으로 나타났다. (Table 23)

Table 23. Sensitivity analysis about the risk of ischemic stroke associated with the use of antidepressant according to the different definitions of discontinuation, disease duration and number of diagnosed.

	Weak inhibitors HR (95% CI)	Intermediate inhibitors HR (95% CI)	Strong inhibitors HR (95% CI)
<b>Grace period</b>			
30 days	1.19 (0.98-1.45)	1.17 (0.96-1.44)	1.20 (0.98-1.49)
60 days	1.16 (0.95-1.42)	1.12 (0.92-1.36)	1.24 (1.01-1.51)
90 days	1.18 (0.96-1.44)	1.14 (0.93-1.42)	1.28 (1.02-1.60)
<b>Disease duration</b>			
180 days	1.13 (0.91-1.41)	1.10 (0.88-1.36)	1.21 (0.99-1.43)
285 days	1.16 (0.95-1.42)	1.12 (0.92-1.36)	1.24 (1.01-1.51)
390 days	1.21 (0.97-1.46)	1.13 (0.94-1.38)	1.28 (1.05-1.56)
<b>Number of diagnosed</b>			
Once or more	1.16 (0.95-1.42)	1.12 (0.92-1.36)	1.24 (1.01-1.51)
Twice or more	1.22 (0.92-1.62)	1.18 (0.89-1.57)	1.33 (1.00-1.78)

HR: hazard ratio; CI: confidence interval

Hazard ratios were adjusted for gender, Charlson comorbidity index, previous diagnosis of renal failure, malignant tumor and previous use of opioids, platelet aggregation inhibitors and antihypertensives after weighted by SMR.

## 4. 고 찰

### 4.1 교통사고로 인한 사망위험도 연구

본 연구에서는 도로교통공단과 교통사고 분석 시스템 데이터베이스와 국민건강보험공단의 건강보험 데이터베이스를 연계한 자료원을 이용한 환자-교차연구 및 환자-환자시간대조군연구를 수행하여 국내 운전자에서 항우울제 복용 후 교통사고로 인한 사망 발생의 위험도를 비교, 평가하였다.

환자-교차연구 결과 30일 이내 항우울제를 복용한 경우 교통사고로 인한 사망 발생 위험이 약 30% 증가하였고, (OR=1.32(95% CI: 1.03-1.70)) 약효군 별로는 TCAs를 제외한 모든 군에서 유의하게 높은 위험도를 나타내었으며, 대조기간과 위험기간 사이 휴약기간을 60, 90, 120, 150일로 하여 민감도 분석을 수행한 결과에서도 유사하게 나타났다. 또한 65세 미만에서, CCI 점수가 5점 초과인 연구대상자에서, 책임점수가 12점 미만으로 교통사고가 다른 요인보다는 운전자의 과실로 인하여 발생하였다고 간주되는 경우에서, 우울증 진단 기록이 있는 환자에서 교통사고로 인한 사망 발생에 있어 통계적으로 유의한 위험도를 나타내었다. 하지만 약물 처방 경향에 변화가 있었던 SSRIs, SNRIs, escitalopram, duloxetine 복용자에서 환자-환자시간대조군연구를 수행한 결과

환자-교차연구와는 반대로 모든 약효군 및 성분에서 유의하지 않은 결과를 나타내었으며, 시간의 흐름에 따른 처방량의 변화를 보이지 않은 약물 중 paroxetine과 milnacipran을 복용한 운전자에서 교통사고로 인한 사망 발생 위험이 각각 4.80배와 27.01배 유의하게 증가하는 것을 확인하였다.

Ravera S 등(2011)의 환자-대조군연구 결과 SSRIs 복용이 교통사고 발생 위험을 약 2배 증가시켰고 (OR=2.03 (95% CI: 1.31-3.14)) [26], Leveille SG 등(1994)의 환자-대조군연구에서도 항우울제의 복용이 교통사고 발생 위험을 약 2배 증가시키는 것으로 나타났다 (OR=2.3 (95% CI: 1.1-4.8)) [35]. Bramness JG 등(2008)의 코호트 연구에서는 졸음을 유발하는 항우울제(TCAs, mianserin, mirtazapine)와 졸음을 유발하지 않는 항우울제(SSRIs, moclobemide, venlafaxine, reboxetine) 모두 교통사고 발생 위험을 증가시켰으나 (SIR=1.4 (95% CI: 1.2-1.6), (SIR=1.6 (95% CI: 1.5-1.7)) [24], Coupland C 등(2018)의 코호트 연구에서는 모든 항우울제 약물군에서 통계적으로 유의한 위험도가 관찰되지 않았다[16]. 하지만, 환자-대조군연구 설계와 코호트연구 설계는 결과변수 발생에 큰 영향을 줄 수 있는 교란변수인 운전자의 운전 빈도, 운전 습관, 음주운전 여부 등에 대한 보정과 우울증 질환 자체가 자살충동을 유발하거나[61-63], 혼란, 집중력의 저하, 인지능력 저하 등을 유발하여[64,65]

교통사고를 발생 위험을 증가시킬 수 있는 가능성을 배제하기에 한계가 존재한다. 또한 Leveille SG 등의 연구[35]는 65세 이상의 노인만을 대상으로 하였고, Coupland C 등의 연구[16]는 20-64세 성인만을 대상으로 수행되어 전체 운전자에서 항우울제 사용이 교통사고 발생에 미치는 영향을 알 수 없었다.

환자-교차연구방법을 적용한 Barbone F 등(1998)의 연구에서는 TCA를 복용한 군과 SSRI를 복용한 군 모두에서 통계적으로 유의한 위험도가 관찰되지 않았으나[25], Orriols L 등(2013)이 수행한 결과에서는 항우울제 복용시 교통사고 발생 위험도가 1.42배(95% CI: 1.30-1.55) 증가한 것으로 나타났다[66]. 하지만 Barbone F 등의 연구[25]는 연구대상자 수가 적어 통계적 검정력을 확보하지 못하였으며, Orriols L 등의 연구[66]는 65세 이상 노인을 대상으로 수행되어, 전체인구에서의 위험도를 평가하기에는 한계가 있었다.

환자-교차연구결과 기존 환자-대조군연구[26] 및 Bramness JG 등의 코호트 연구[24], Orriols L 등의 환자-교차연구[66] 결과와 같이 항우울제 복용이 교통사고로 인한 사망 발생 위험을 높이는 것으로 나타났고 특히 그 위험도는 SSRIs와 SNRIs를 복용한 환자에서 유의하였으나, 환자-환자시간대조군연구 결과 Coupland C 등의 연구[16], Barbone F 등의 연구 결과[25]와 같이 모든 약효군 및 성분에서 유의하지 않은 결과를 확인할 수 있었다.



환자-환자시간대조군연구에서는 시간의 흐름에 따른 항우울제 사용량의 증가로 인한 영향을 배제할 수 있어 결과적으로 위험도가 환자-교차연구의 결과보다 낮아진 것으로 해석된다. 특정 약물의 사용수준이 시간의 흐름에 따라 증가하거나 감소하는 경향을 보이는 경우 환자-교차연구에서는 위험도가 과잉 또는 과소 추정되는데[67], 이러한 비뚤림을 보정하기 위하여 고려할 수 있는 방법이 양방향 환자-교차연구 또는 환자-환자시간대조군 연구이다. 하지만 약물역학연구에서는 약물 복용으로 인한 환자 상태의 변화에 따라 약물의 복용을 중단하거나, 다른 약물로 복용하게 되어 양방향 환자-교차연구의 가정을 충족시키기 어렵기 때문에[68] 환자-환자시간대조군연구가 추천된다. 환자-환자시간대조군연구 역시 노출변수의 변화가 시간의 흐름에 따라 증가하거나 감소하는 경향이 duloxetine과 같이 일정하지 않은 경우 비뚤림이 발생할 수 있으나[69], 환자군과 미래의 환자군에서 각각 위험기간에서의 위험요인의 노출여부와 대조기간에서의 위험요인의 노출여부를 비교한 결과를 산출한 후, 다시 한 번 두 값을 비교함으로써 환자-교차연구 또는 환자-시간대조군(case-time control)연구 비뚤림의 발생 가능성을 가장 최소화 한 연구 설계로 평가할 수 있다[70].

따라서 본 연구에서는 시간의 흐름과 관계없이 일정한 처방 패턴을 보인 paroxetine과 milnacipran이 환자-교차연구에서 나타낸 위험도를 유의한 것으로 해석할 수 있다. Paroxetin은

졸음을 가장 많이 유발하는 대표적인 항우울제 중 하나로 잘 알려져 있으며[71], 복용 중단 시 인지기능 저하 등 운전 능력에 영향을 줄 수 있는 약물 중단 증상(withdrawal syndrome)을 유발할 수 있다[72]. Hindmarch 등(2000)은 fluoxetine, sertraline, paroxetine, citalopram의 복용을 갑자기 중단했을 시 인지능력과 정신운동기능의 변화를 평가하였는데, 그 결과 paroxetine 복용자에서만 인지장애, 수면장애, 우울감이 증가하는 것으로 나타났다[73]. 즉 paroxetine 복용 시 교통사고로 인한 사망 발생 위험이 4.8배(95% CI: 2.05-11.22) 증가한 것은 paroxetine의 복용이 졸음운전을 유발하였거나 복용중단에 의한 약물 중단 증상(withdrawal syndrome) 때문에 발생하였을 가능성으로 설명할 수 있다. 또한 paroxetine은 종종 우울증뿐만 아니라 공황장애, 불안장애 등의 치료에 clonazepam과 같은 벤조다이아제핀계 약물과 병용하여 처방되므로[74,75], 함께 처방된 벤조다이아제핀계 약물이 유발하는 졸음, 현기증, 집중력의 저하 등이 교통사고로 인한 사망 발생에 영향을 주었을 가능성도 생각해 볼 수 있으나, 교란변수로 벤조다이아제핀계 약물의 사용 여부를 포함하였기 때문에 벤조다이아제핀계 약물의 병용으로 인한 영향은 보정된 결과로 해석할 수 있다.

한편 milnacipran은 시판 약물의 안전성 및 유효성 평가를 위해 국내 환자들을 대상으로 실시되는 의약품재평가 과정에서 1건의

교통사고 발생이 보고되어, 기계조작이나 운전 등과 같은 다소 위험한 활동 수행에 있어 필요한 심신 기능을 약화시킬 수 있음에 대한 주의가 허가사항 중 일반적주의 항목에 추가된 바 있다[76]. 본 연구에서는 milnacipran 복용자에서 교통사고로 인한 사망 발생 위험이 27.01배(95% CI: 2.99-243.83)증가하는 것으로 나타났는데, milnacipran 복용과 관련된 교통사고 사망 발생자 중 5명에서 사고발생 이전 1-1.5개월 이내에 수면장애를 진단받은 기록이 확인되어, 수면장애로 인한 졸음운전 또는 인지기능 저하 등으로 교통사고가 발생하였을 가능성을 의심해 볼 수 있다. 하지만 대한우울조울병학회와 대한정신약물학회에서 권고하고 있는 한국형 우울장애 약물 치료 지침서에 따르면[77] milnacipran은 2차 치료제로 권고되고 있어 초기 우울증보다는 오래된 우울증 환자들에게 주로 처방되고 있으며, 본 연구에서 milnacipran 복용과 관련된 교통사고 발생 중 대조기간 중 복용한 쌍은 1쌍, 위험기간 중 복용한 쌍은 20쌍에 불과하여 통계적 검정력이 부족하였기 때문에 교통사고로 인한 사망의 발생 위험을 판단하기에는 어려움이 있었다.

본 연구는 전국민을 포함하는 도로교통공단 교통사고 분석시스템 데이터베이스와 국민건강보험공단의 건강보험 데이터베이스를 이용하여 전체 성인 운전자에서 항우울제 복용이 교통사고로 인한 사망 발생 위험도에 미치는 영향을 평가하였기 때문에 본

연구결과가 우리나라 전체 인구집단을 대표할 수 있다는 장점이 있다. 또한 항우울제를 복용한 환자에서 교통사고로 인한 사망 발생은 작용기전 상 복용 후 단기간에 일시적으로 발생하는 결과변수이고, 교통사고로 인한 사망 발생 시점은 매우 정확히 측정될 수 있으며, 결과변수 발생에 영향을 미칠 수 있는 인자들의 운전자 간 변이가 크기 때문에 연구대상자 자신이 스스로 자신의 대조군이 되는 환자-교차연구설계를 적용하였으며 항우울제의 경우 지속적으로 처방이 증가하고 있는 시간적 경향성을 보이고 있었기 때문에, 시간적 변화에 의한 비뚤림 발생 가능성을 배제하기 위한 환자-환자시간대조군연구를 수행하였다. 즉, 연구대상자가 환자군에 포함됨과 동시에 스스로 대조군이 됨으로써 건강보험자료를 이용한 분석에서 파악할 수 없는 유전자 형질, 비만도, 음주, 흡연, 신체활동 등의 교란변수에 대한 영향을 극복하고자 하였으며, 환자-환자시간대조군연구를 통해 노출변수의 시간적 경향성을 보정하고자 하였다. 그럼에도 불구하고, 항우울제를 처방받은 환자의 실제 복용여부 및 복용 준응도에 대한 정보와, 위험기간과 대조기간에서의 운전 빈도의 차이, 우울증의 중증도와 질병 증상의 변화 등 측정되지 않은 임상적 혹은 사회경제적 교란요인의 영향을 완전히 배제할 수는 없었다는 한계점이 있으나 대조기간과 위험기간 사이 휴약기간(washout period)을 기본 분석보다 짧은 60, 90, 120, 150 일로 정의하여 두 기간 사이의 차이를 감소시킨

민감도 분석을 수행한 결과 180일로 정의한 결과와 유사하게 나타났다. 또한 개인정보보호법의 제한에 따라 주민등록번호를 이용한 두 자료원의 연계는 교통사고로 인한 사망자(사고 발생 이후 30일 이내 사망)에 한하여 이루어졌기 때문에 교통사고 전체에 대한 위험도는 평가할 수 없었다. 교통사고로 인한 사망의 발생 여부는 발생한 교통사고 규모의 차이에 불과하므로 본 연구와 유사한 결과가 도출될 것으로 예상되나, 이에 대해서는 향후 추가적인 연구 수행이 필요하다.

## 4.2 허혈성 뇌졸중 발생위험도 연구

본 연구는 국민건강보험공단의 노인코호트자료를 이용하여 우리나라 노인 우울증환자에서 항우울제 비사용군과 항우울제 사용군(약한 세로토닌 재흡수 억제제 복용군, 중간 세로토닌 재흡수 억제제 복용군, 강한 세로토닌 재흡수 억제제 복용군)에서의 허혈성 뇌졸중 발생 관련성을 비교, 평가하였다.

우울증 환자에서 허혈성 뇌졸중의 발생률은 항우울제 비사용군에서 1,000인년당 51.18건, 약한 세로토닌 재흡수 억제제 복용군에서 48.51건, 중간 세로토닌 재흡수 억제제 복용군 50.95건, 강한 세로토닌 재흡수 억제제 복용군에서 53.76건으로 나타났다.

연구대상자의 특성을 고려하여 성향점수를 산출한 후 표준화이환비 가중치를 적용하여 비교성을 확보한 코호트에서 허혈성 뇌졸중 발생 위험도를 비교 분석한 결과 항우울제를 복용하지 않은 우울증 환자군 대비 강한 세로토닌 재흡수 억제제 복용군에서 1.24배 높은 위험도를 나타내었고(95% CI: 1.01–1.51), 28일–55일 지속 복용 시 강한 세로토닌 재흡수 억제제 복용군에서 1.46배(95% CI: 1.01–2.03), 56일 이상 복용 시 중간 세로토닌 재흡수 억제제 복용군과 강한 세로토닌 재흡수 억제제 복용군에서 각각 1.42배(95% CI: 1.08–1.86), 1.48배(95% CI: 1.10–1.97) 허혈성 뇌졸중 발생 위험이 높아지는 것으로 관찰되었다. 이는 SSRI를 사용한 환자에서 허혈성 뇌졸중의 발생 위험이 1.55배

증가하였으나(95% CI: 1.07–2.25) TCAs나 기타 항우울제를 사용한 환자에서는 통계적으로 유의한 위험도를 보이지 않았고, 강한 세로토닌 재흡수 억제제 복용군에서 1.43배(95% CI: 1.00–2.15) 높은 위험도가 나타났으나, 중간 이하 세로토닌 재흡수 억제제군에서는 통계적으로 유의한 차이가 나타나지 않은 Trifiro G 등(2010)의 환자-대조군연구[31], SSRIs 복용 시 허혈성 뇌졸중 발생 위험이 1.55배(95% CI: 1.00–2.39) 증가한 Chen Y 등(2008)의 코호트내 환자대조군 연구[78]와 유사한 결과이다. Hung C 등(2013)의 코호트연구[30]와 Chan CH 등(2017)의 코호트연구[79]에서도 항우울제를 복용하지 않은 군 대비 SSRIs를 복용한 군에서 허혈성 뇌졸중의 발생 위험도가 각각 2.54배(95% CI: 2.03–3.19)와 2.40배(95% CI: 2.23–2.58) 증가하였으나, 이들 연구는 SSRIs만을 대상으로 수행되어 다른 항우울제 복용에 따른 위험도는 알 수 없었다.

한편 폐경 후 여성 또는 54–79세 여성을 대상으로 수행된 두 코호트연구와[27,28] 55세 이상 남, 녀 항우울제 복용자들에서 수행된 연구[29]에서는 항우울제 복용군에서 허혈성 뇌졸중 발생 위험이 유의하게 나타나지 않았는데, 이들 연구들은 여성만을 대상으로 수행되었거나, 관찰 연구의 형태가 아니었기 때문에 전체 노인 환자에서 항우울제 복용 시 허혈성 뇌졸중 발생위험도를 평가한 본 연구결과와 비교하기 어렵다. 또한, Douros A 등(2019)

이 수행한 코호트 내 환자-대조군 연구에서는[32] 강한 세로토닌 재흡수 억제제를 복용한 군이 약한 세로토닌 재흡수 억제제를 복용한 군 대비 허혈성 뇌졸중 발생 위험이 약 12% 감소하였는데 (RR=0.88, 95% CI: 0.80-0.97), 해당 연구는 SSRIs와 3세대 항우울제만을 포함하였고, 비복용군과의 비교 결과가 없기 때문에 항우울제의 복용 여부에 따른 허혈성 뇌졸중 발생 위험을 평가한 본 연구결과와 비교하기에는 한계점이 있다.

본 연구에서는 강한 세로토닌 재흡수 억제 정도를 지닌 항우울제 복용 시 허혈성 뇌졸중의 발생 위험이 증가하는 것으로 나타났는데, 이는 세로토닌 재흡수 억제제가 혈관 평활근에 존재하는 5-HT<sub>2</sub> 수용체에 작용하여 이차적으로 세로토닌성 활성화(serotonergic activation)를 유발시킴으로써 가역적뇌혈관수축증후군 (reversible cerebral vasoconstriction syndrome, RCVS) 등 대뇌동맥의 수축을 발생시키는 기전과 관련이 있을 가능성이 있다[80-82]. RCVS는 심한 머락두통과 허혈성 또는 출혈성 뇌졸중과 같은 신경계 증상이 발생할 수 있는 가역적인 혈관병증으로 병태생리는 아직 명확하게 밝혀지지 않았지만 성행위, 기침, 변비, 수영 등 교감신경 활성도를 증가시키는 행위나 세로토닌 재흡수 억제제, 비스테로이드성소염진통제, 마약성진통제의 복용 등 뇌혈관 긴장이 증가하는 상황에서 발생하는 것으로 알려져 있다[83,84]. 또한 RCVS 로 진단된 환자 중 39%에서 허혈성 뇌졸중이



발생하였으며[85], 허혈성 뇌졸중은 RCVS 증상 발현 후 최소 1-2주, 또는 그 이후에 나타난 것으로 보고되어 있다. 따라서, 본 연구에서도 28일 이상 복용을 지속한 경우에 통계적으로 유의하게 높은 허혈성 뇌졸중의 발생 위험이 관찰되었을 가능성이 있다. 또한 Ni W 등(2006)에 따르면 세로토닌 재흡수 억제 작용이 출혈과 혈전증 두 가지 모두를 유발할 수 있으며[86], Golino P 등(1991)은 관상동맥이 정상일 때에는 세로토닌이 혈관 확장 작용을 하지만, 관상동맥질환과 같은 어떠한 병인으로 인하여 내피(endothelium)에 손상이 생기면 반대로 혈관 수축 작용에 관여한다고 보고한 바 있어[87] 이러한 기전들이 모두 복합적으로 작용하였을 것으로 추측할 수 있으나 항우울제 복용이 허혈성 뇌졸중의 발생 위험을 높이는 명확한 기전에 대해서는 추가 연구가 필요하다.

용량-반응 관계를 평가하기 위하여 평균 1일 처방 용량에 따라 분석한 결과 강한 세로토닌 재흡수 억제제 복용군에서 처방 용량이 0.5-1 DDD인 경우 허혈성 뇌졸중 발생 위험이 1.28배 높은 것으로 관찰되었다. 강한 세로토닌 재흡수 억제제 복용군 중 28일 이상 복용한 환자가 0.5-1 DDD에 62.5%로 가장 많이 분포하였으며, 개별 약제별로 살펴본 결과 fluoxetine을 제외한 강한 세로토닌 재흡수 억제제 복용 환자의 40.0%가 0.5-1 DDD로 복용하였으나, 유의한 위험도를 나타내지 않은 fluoxetine은

복용자의 78.9%가 1 DDD를 초과하여 복용한 것으로 나타났다. 따라서 평균 1일 처방 용량 보다는 복용 기간, 누적 복용 용량 또는 개별 약제의 영향 때문에 이러한 결과가 도출되었을 것으로 생각되며, Coupland C 등(2018)의 연구[16]와 Trifiro G 등(2010)의 연구[31]에서도 허혈성 뇌졸중의 발생과 항우울제의 처방 용량 간에는 관계가 없는 것으로 보고된 바 있다. 또한, Berney P 등(2005)의 연구에서는 SSRIs 와 SNRIs 각 성분별로 우울증 치료 효과에 있어 용량-반응 관계가 불분명한 부분이 있는 것으로 보고하였으며[88], 항우울제 복용으로 인한 고관절 골절, 상부 위장관 출혈 등의 유해사례 발생과 용량-반응 관계를 평가한 몇몇 연구들에서도 1일 평균 처방 용량과 발생 위험도 간 관계가 없는 것으로 나타났다[89,90].

한편, 누적 처방 용량을 7 DDD 미만, 7 DDD 이상 14 DDD 미만, 14 DDD 이상 28 DDD 미만, 28 DDD 이상 56 DDD 미만, 56 DDD 이상으로 분류하여 허혈성 뇌졸중의 발생 위험도를 평가한 결과에서는 강한 세로토닌 재흡수 억제제 복용군에서 14 DDD 이상 28 DDD 미만 복용 시 1.39배(95% CI: 1.03-1.87), 28 DDD 이상 56 DDD 미만 복용 시 1.44배(95% CI: 1.00-2.04), 56 DDD 이상 복용 시 1.51배(1.07-2.26), 그리고 중간 세로토닌 재흡수 억제제 복용군에서 56 DDD 이상 복용 시 1.46배(1.01-2.11) 증가하는 것으로 나타났다. Fluoxetine을 4주간 투여한 Henze M

등(2012)의 연구[91]와 Rami M 등(2018)의 연구[92]에서 각각 심장 박동의 자율 조절 능력이 점차 감소되고 허혈성 뇌졸중 발생의 주요 위험인자인 동맥경화증이 심화되었으며, Shively CA 등(2015)의 연구 와 Marnie G Silverstein-Metzler 등(2017)의 연구에서도 sertraline의 장기 복용이 동맥경화증의 발생 위험을 높이는 것으로 나타나는 등[93,94], 항우울제의 지속적인 복용이 심혈관질환의 발생 위험을 증가시키는 연구 결과들이 보고된 바 있다. 이러한 연구 결과들과, 본 연구에서 14 DDD, 28일 이상 복용을 지속한 경우 통계적으로 유의하게 높은 허혈성 뇌졸중의 발생 위험이 관찰된 결과를 함께 고려 시 노인 우울증 환자에서 세로토닌 재흡수 억제 정도가 강한 항우울제를 지속 복용하는 경우 허혈성 뇌졸중의 발생 위험이 높아지는 것으로 해석할 수 있다.

1,000건 이상 처방된 약물을 중심으로 단일 성분별로 위험도를 평가한 결과 약한 세로토닌 재흡수 억제제 중 mirtazapine 복용자, 중간 세로토닌 재흡수 억제제 중 escitalopram 복용자에서 항우울제를 복용하지 않은 우울증 환자 대비 통계적으로 유의하게 허혈성 뇌졸중 발생 위험도가 높은 것으로 나타났다. Mirtazapine 은 약한 세로토닌 재흡수 억제제이나, noradrenergic and specific serotonergic antidepressant(NaSSA)로써,  $\alpha_2$  수용체를 비롯한 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2C</sub> 수용체 및 H<sub>1</sub> 수용체까지 다양한 수용체에 작용한다는 점에서 타 항우울제들과 약리학적으로

차별화된다. 노르에피네프린의 재흡수를 차단하는 것이 아니라, presynaptic  $\alpha_2$  auto-receptor에 작용하여 노르에피네프린이 계속 분비되도록 촉진하는 작용을 하며, 세로토닌 수용체에 작용하기보다는 postsynaptic receptor에 작용한다는 특징이 있기 때문에[95], 노르에피네프린의 혈관수축 작용 등으로 인하여 허혈성 뇌졸중 발생 위험도가 증가하였을 수 있다. 65세 이상 노인 인구에서 항우울제 사용으로 인한 여러가지 유해사례의 발생 위험도를 살펴본 Coupland C 등(2011)의 연구에서도 mirtazapine의 사용이 뇌졸중 및 일과성허혈발작의 발생 위험을 약 1.4배 증가시키는 것으로 보고된 바 있다[96]. 또한, 중간 세로토닌 재흡수 억제제군 중 imipramine과 amitriptyline은 TCAs인 반면 escitalopram은 SSRIs로 분류되는 성분으로 escitalopram은 두 약제 대비 더욱 선택적으로 세로토닌의 재흡수를 억제하는 기전으로 작용하며, 세로토닌 수용체에 대한 해리상수 값이 1.1 nmol/L로 강한 세로토닌 재흡수 억제제에 가까운 값을 가지고 있는 약제이기 때문에 다른 중간 세로토닌 재흡수 억제제들과 달리 허혈성 뇌졸중 발생과 관련하여 유의하게 높은 위험도를 나타내었을 것으로 생각된다. 또한, mirtazapine과 escitalopram 복용자 중 24.4%와 23.6%가 56일 이상 지속 복용한 반면 이들 약제를 제외한 중간 및 약한 세로토닌 재흡수 억제제 복용자 중 56일 이상 지속 복용자는 18.3%로, 복용기간의 차이가 개별

약제의 허혈성 뇌졸중 발생 위험도 결과에 영향을 주었을 수 있다. 한편, 강한 세로토닌 재흡수 억제제 중 fluoxetine 복용자에서만 유의한 위험도가 관찰되지 않았는데, fluoxetine을 제외한 강한 세로토닌 재흡수 억제제 복용자 중 56일 이상 지속 복용자는 20.4%이었던 반면 fluoxetine 복용자 중 56일 이상 지속 복용한 환자는 16.9%에 불과하였으며, fluoxetine은 직접 칼슘 유입을 차단하여 혈관 이완을 유발하는 기전을 가지고 있어[97] 혈관 수축 효과가 상쇄되면서 허혈성 뇌졸중 발생 위험이 유의하게 나타나지 않았을 것으로 해석할 수 있다.

연령에 따른 층화분석 결과 약한 세로토닌 재흡수 억제제 복용군과 중간 세로토닌 재흡수 억제제 복용군에서 허혈성 뇌졸중의 발생 위험도가 유의하지는 않았으나 연령이 증가할수록 위험도가 높아지는 경향성을 나타내었는데, 이는 허혈성 뇌졸중의 발생 위험이 연령의 증가와 비례관계에 있는 것과 관련이 있다[98].

한편 고혈압, 당뇨병 등의 과거력은 대표적인 허혈성 뇌졸중의 위험인자로 잘 알려져 있다[99]. 본 연구에서 개시일자 이전 1년 이내에 당뇨병으로 진단 받고 당뇨병치료제를 처방받은 기록이 있는 환자에서 중간 세로토닌 재흡수 억제제와 강한 세로토닌 재흡수 억제제 복용군에서 허혈성 뇌졸중 발생 위험이 유의하게 높았으나, 진단 및 복용 여부에 따른 위험도 차이는 강한 세로토닌 재흡수 억제제군에서만 통계적으로 유의하였고, (HR=2.17 (95% CI:

1.26-3.79)) 중간 세로토닌 재흡수 억제제와 강한 세로토닌 재흡수 억제제 복용군 중 고혈압으로 진단 받고 고혈압치료제를 처방받은 기록이 있는 환자에서도 허혈성 뇌졸중 발생 위험이 높게 나타났으나, 진단 및 복용 여부에 따른 위험도 차이는 유의하지 않았다. 또한, 마약성진통제의 복용 역시 허혈성 뇌졸중을 발생 위험을 증가시키는 것으로 보고된 바 있으며[100], 본 연구에서도 강한 세로토닌 재흡수 억제제를 복용한 환자 중 개시일자 이전 1년 이내에 마약성진통제를 처방받은 기록이 있는 환자에서 허혈성 뇌졸중의 발생 위험이 1.31배(95% CI: 1.00-1.71) 높은 것으로 나타났다.

본 연구는 국민건강보험공단 노인코호트자료를 이용하여 항우울제 복용과 세로토닌 재흡수 억제 정도에 따른 허혈성 뇌졸중의 발생 위험을 평가하였으므로 본 연구결과가 우리나라 노인 인구집단 전체를 대표할 수 있다는 장점이 있다. 연구를 수행함에 있어 성향점수와 표준화이환비를 이용한 가중치를 적용하여 잠재적 교란요인의 영향을 최소화하고 비교성을 확보하고자 하였으며, 성향점수를 산출하기 위하여 항우울제 비복용군에대한 비교대상인 약한, 중간, 강한 세로토닌 재흡수 억제제 복용군 각각에 대하여 개별 로지스틱 모델을 구축하였다. 다약제의 효과 및 안전성을 연구함에 있어 다항 로지스틱모델을 활용하는 경우도 있으나, 개별 로지스틱모델을 구축하는 것이 다항

로지스틱모델보다 통계적 검정력을 확보하기에 더욱 우수한 것으로 알려져 있다[101]. 또한 본 연구는 노인 인구를 대상으로 수행되었기 때문에 사망변수를 경쟁위험(competing risk)으로 포함하여 이미 사망 위험에 노출되어 이후 시점에서의 상태를 알 수 없을 경우에도 허혈성 뇌졸중이 발생할 수 있는 가능성이 있다고 가정하고, 해당 환자를 허혈성 뇌졸중 발생에 대한 위험 집합에 포함시켜 분석함으로써 결과 분석의 타당도를 높이하고자 하였다. 추가적으로, 처방 중단 또는 질환의 지속성에 대한 정의가 변화함에 따라 연구결과에 미치는 영향을 평가하기 위한 민감도분석을 실시한 결과 기본분석과 일관된 결과를 관찰함으로써 연구설계의 타당성을 입증하였다.

하지만 보험청구자료를 이용한 관찰적 코호트연구로서 본 연구는 약물 노출이 무작위적으로 배정된 연구 형태가 아니기 때문에 남아있을 수 있는 교란요인들로 인한 비뚤림의 발생 가능성이 존재하며, 처방 없이 복용할 수 있는 일반의약품의 복용 정보에 대해서는 파악할 수 없었다는 한계점이 있다. 표준화이환비를 이용한 가중치를 적용한 후 성별, 연령, 질환의 과거력, 복용 약물 등에 있어 군 간 균형이 적절하게 이루어 졌음을 확인하였고 흡연에 대해서는 COPD의 과거 진단 기록을 대리 지표로 확인하였으나, 기타 실험실적 검사결과, 운동, 음주 등 생활습관과 관련된 정보와 일반의약품 복용력, 우울증의 중증도 등을 확인할 수

없었기 때문에, 이러한 측정되지 않은 교란요인으로 인하여  
비뚤림이 발생하였을 가능성을 고려한 해석이 필요하다.

또한 건강보험청구자료에서 주진단명 기준 허혈성 뇌졸중의 진단  
일치율은 67.4%에서 83.4%수준으로 보고된 바 있으나[54,55], 본  
연구가 수행된 기간과 차이가 있어 진단명 타당도에 대한 추가적인  
확보가 필요하며, 항우울제를 처방받은 환자의 실제 복용여부 및  
복약 순응도에 대한 정보가 없어 보험청구자료에 기록된 처방  
내역과 동일하게 복용하였다는 것을 전제로 분석되었다는 한계점이  
있다.



우울증은 삶의 질을 저하시키고 높은 사회경제적 부담을 유발하는 질환이며[2,3] 한국사회의 우울증 또한 연령 및 성별을 가리지 않고 지속적으로 증가하는 추세를 보이고 있다. 우울증 치료를 위하여 널리 사용되는 항우울제는 현대 사회에서 가장 많이 처방되고 있는 약물 중 하나로, 항우울제의 사용이 지속적으로 증가함에 따라 다양한 이상반응들이 보고되면서 이전에 알려지지 않은 유해사례들에 대한 관심 또한 높아지고 있다. 본 연구에서는 항우울제의 항콜린성 작용 또는 히스타민 수용체 억제 작용과 관련하여 졸음유발, 인지능력 및 집중력 저하 등으로 발생할 수 있는 교통사고로 인한 사망 발생과, 항우울제의 세로토닌 수용체 억제 작용과 관련하여 심혈관계에 미치는 영향으로 유발될 가능성이 있는 허혈성 뇌졸중의 발생 위험도를 비교, 평가하였다.

각 결과변수의 특성에 맞추어 전체 성인 운전자에서 항우울제의 복용이 교통사고로 인한 사망 발생에 미치는 영향을 평가하기 위한 연구에서는 환자-교차연구 및 환자-환자시간대조군연구설계를 적용하였고, 노인 우울증 환자에서 항우울제의 복용이 허혈성 뇌졸중 발생에 미치는 영향을 비교, 평가하기 위한 연구에서는 코호트연구설계에 성향점수를 이용한 표준화이환비 모형을 적용하여 세로토닌 재흡수 억제 정도로 분류한 각 군마다 개별 로지스틱모형을 구축하고 사망변수를 경쟁 위험으로 포함하여, 측정되지 않은 교란요인들로 인한 비뮌림의 발생 가능성을

최소화하고 분석의 타당성을 높이하고자 하였다. 그럼에도 불구하고 두 연구 모두 보험청구자료를 이용한 관찰연구로, 항우울제를 처방받은 환자의 실제 복용여부 및 복약순응도에 대한 정보, 우울증 질환의 중증도에 대한 정보 등이 부재하였으며, 진단명 및 조작적 정의들로 인한 실제 임상과의 차이 등의 한계점이 존재하였다. 또한 paroxetine의 복용이 교통사고로 인한 사망 발생 위험도를 증가시키는 기전과, 28일 또는 14 DDD 이상 세로토닌 재흡수 억제 정도가 강한 항우울제를 지속 복용하거나, 56일 또는 56 DDD 이상 중간 세로토닌 재흡수 억제제를 지속 복용하는 경우 허혈성 뇌졸중의 발생 위험이 증가되는 기전에 대해서는 추가적인 연구가 수행되어야 한다.

## 5. 결 론

본 연구에서는 항우울제 복용으로 인하여 유발될 수 있는 유해사례 중 인과관계가 명확하지 않은 두 가지 사례에 대하여 발생 위험도를 비교, 평가하였다. 첫번째로 도로교통공단의 교통사고 분석 시스템 데이터베이스와 국민건강보험공단의 건강보험 데이터베이스를 연계한 자료원을 이용한 환자-교차연구 및 환자-환자시간대조군연구를 수행하여 국내 운전자에서 항우울제 복용에 따른 교통사고로 인한 사망 발생 위험도를 평가하였고, 두번째로는 국민건강보험공단의 노인코호트자료를 이용하여 우리나라 노인 우울증환자에서 항우울제 비사용군과 항우울제 사용군(약한 세로토닌 재흡수 억제제 복용군, 중간 세로토닌 재흡수 억제제 복용군, 강한 세로토닌 재흡수 억제제 복용군)에서의 허혈성 뇌졸중 발생 위험도를 비교, 평가하였다.

연구 수행 결과, 30일 이내 paroxetine을 복용한 운전자에서 교통사고로 인한 사망의 발생 위험이 증가하는 것으로 나타났고 이는 약물의 줄임 유발 기전 또는 약물 중단 증상에 의한 것일 가능성이 있었다. 또한 최소 28일 또는 14 DDD 이상 세로토닌 재흡수 억제 정도가 강한 항우울제를 지속 복용 하였거나, 56일 이상 또는 56 DDD 이상 중간 세로토닌 재흡수 억제제를 복용한

노인 우울증 환자에서 허혈성 뇌졸중의 발생 위험이 증가되었으며 이는 이차적인 세로토닌성 활성화를 통한 혈관 수축 등 항우울제가 심혈관계에 미치는 복합적인 영향에 의한 것으로 추측할 수 있다. 또한 이러한 위험도는 당뇨병 진단과 당뇨병치료제의 복용 기록이 있는 환자에서 더 높게 나타났다.

본 연구 결과를 통해, 운전이 필요한 우울증 환자의 치료에 있어 paroxetine보다는 다른 SSRI 계열 약물의 처방을 일차적으로 권고하는 것을 고려할 수 있으며, 60세 이상 노인 우울증 환자에서 중간 또는 강한 세로토닌 재흡수 억제제를 28일 이상 지속 처방하는 경우, 특히 당뇨병치료제 또는 마약성진통제를 복용한 환자에서 허혈성 뇌졸중 발생 가능성을 고려한 주의가 요구될 수 있다.

## 참고문헌

1. World Health Organization. World health statistics 2016: monitoring health for the SDGs sustainable development goals. Geneva: World Health Organization, 2016;10.
2. Ferrari AJ, Charlson FJ, Norman RE et al. The epidemiological modelling of major depressive disorder: application for the Global Burden of Disease Study 2010. PLoS One. 2013;8; e69637.
3. Ferrari AJ, Charlson, FJ, Norman, RE et al. Burden of depressive disorders by country, sex, age, and year: findings from the global burden of disease study 2010. PLoS Med. 2013;10; e1001547.
4. Kessler RC, Berglund P, Demler O et al. The epidemiology of major depressive disorder: results from the national comorbidity survey replication (NCS-R). JAMA. 2003;289:3095-3105.
5. Alonso J, Angermeyer MC, Bernert S et al. Prevalence of mental disorders in Europe: results from the European study of the epidemiology of mental disorders (ESEMeD) project. Acta Psychiatr Scand Suppl. 2004;(420):21-27.
6. Ishikawa H, Kawakami N, Kessler RC et al. Lifetime and 12-month prevalence, severity and unmet need for treatment of common mental disorders in Japan: results from the final dataset of world mental health Japan survey. Epidemiol Psychiatr Sci. 2016;25:217-229.
7. Chong SA, Vaingankar J, Abidin E et al. The prevalence and impact of major depressive disorder among Chinese, Malays and Indians in an Asian multi-

- racial population. J Affect Disord. 2012;138:128-136.
8. 국가통계포털 KOSIS 정신장애 평생유병률  
[http://kosis.kr/statisticsList/statisticsListIndex.do?menuId=M\\_01\\_01&vwcd=MT\\_ZTITLE&parmTabId=M\\_01\\_01&parentId=F.1;F\\_51.2;#SelectStatsBoxDiv](http://kosis.kr/statisticsList/statisticsListIndex.do?menuId=M_01_01&vwcd=MT_ZTITLE&parmTabId=M_01_01&parentId=F.1;F_51.2;#SelectStatsBoxDiv)
9. C Shin, Y Kim, S Park et al. Prevalence and associated factors of depression in general population of Korea: results from the Korea National Health and Nutrition Examination Survey, 2014. J Korean Med Sci. 2017 Nov;32(11):1861-1869.
10. Yoshimasu, K, Kiyohara C, Miyashita K. Suicidal risk factors and completed suicide: meta-analyses based on psychological autopsy studies. Environ Health Prev Med. 2008;13:243–256.
11. Hirokawa S, Kawakami N, Matsumoto T et al., Mental disorders and suicide in Japan: a nation-wide psychological autopsy case–control study. J Affect Disord, 2012;140:168-175.
12. [http://www.ekomnews.com/bbs/board.php?bo\\_table=news&wr\\_id=36402](http://www.ekomnews.com/bbs/board.php?bo_table=news&wr_id=36402)
13. OECD Indicators. Health at a glance 2019.
14. Espinoza R. and Unutzer J. Diagnosis and management of late-life depression. UpToDate., 2009.
15. NICE. Depression: The treatment and management of depression in adults. Leicester: British psychological society; 2010.
16. Coupland C, Hill T, Morriss R et al. Antidepressant use and risk of adverse

- outcomes in people aged 20–64 years: cohort study using a primary care database. *BMC Medicine*. 2018;16:36.
17. Jakobsen JC, Katakam KK, Schou A et al. Selective serotonin reuptake inhibitors versus placebo in patients with major depressive disorder. A systematic review with meta-analysis and Trial Sequential Analysis. *BMC Psychiatry*. 2018;17:58.
18. Wu Q, Bencaz AF, Hentz JG et al. Selective serotonin reuptake inhibitor treatment and risk of fractures: a meta-analysis of cohort and case-control studies. *Osteoporos Int*. 2012;23:365–75.
19. Wu Q, Qu W, Crowell MD et al. Tricyclic antidepressant use and risk of fractures: A meta-analysis of cohort and case-control studies. *J Bone Miner Res*. 2013;28:753–63.
20. Jiang HY, Chen HZ, Hu XJ et al. Use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of upper gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13:42–50.e43.
21. 김선지, 성인 우울증 환자에서 약효군별 항우울제 사용이 뇌출혈 발생에 미치는 영향. 2020, 서울대학교 대학원.
22. Dassanayake T, Michie P, Carter G et al. Effects of benzodiazepines, antidepressants and opioids on driving. *Drug Saf*. 2011;34:125-156.
23. Trajkova S, Errico A, Soffietti R et al. Use of antidepressants and risk of incident stroke: a systematic review and meta-analysis. *Neuroepidemiology*. 2019;53:142-151.
24. Bramness JG, Skurtveit S, Neutel CI et al. Minor increase in risk of road

- traffic accidents after prescriptions of antidepressants: a study of population registry data in Norway. *J Clin Psychiatry*. 2008;69(7):1099-1103.
25. Barbone F, McMahon AD, Davey PG et al. Association of road-traffic accidents with benzodiazepine use. *Lancet*. 1998;24;352(9137):1331-1336.
26. Ravera S, van Rein N, de Gier JJ et al. Road traffic accidents and psychotropic medication use in The Netherlands: a case-control study. *Br J Clin Pharmacol*. 2011;72(3):505-513.
27. Smoller JW, Allison M, Cochrane BB et al. Antidepressant use and risk of incident cardiovascular morbidity and mortality among postmenopausal women in the Women's Health Initiative study. *Arch Intern Med*. 2009;169(22):2128–2139.
28. Pan A, Sun Q, Okereke OI et al. Depression and risk of stroke morbidity and mortality: a meta-analysis and systematic review. *JAMA*. 2011;306(11):1241–1249.
29. Seifert CL, Poppert H, Sander D et al. Depressive symptoms and the risk of ischemic stroke in the elderly—influence of age and sex. *PLoS One*. 2012;7(11):e50803.
30. Hung CC, Lin CH, Lan TH et al. The association of selective serotonin reuptake inhibitors use and stroke in geriatric population. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2013;21(8):811–815.
31. Trifirò G, Dieleman J, Sen EF et al. Risk of ischemic stroke associated with antidepressant drug use in elderly persons. *J Clin Psychopharmacol*.



- 2010;30(3):252–258.
32. Douros A, Dell'Aniello S, Dehghan G et al. Degree of serotonin reuptake inhibition of antidepressants and ischemic risk: a cohort study. *Neurology*. 2019; 93(10):e1010-e1020.
33. Sansone RA, Sansone LA. Driving on antidepressants: cruising for a crash? *Psychiatry (Edmont)*. 2009; 6(9):13–16.
34. Ray WA, Fought RL, Decker MD et al. Psychoactive-drugs and the risk of injurious motor-vehicle crashes in elderly drivers. *Am J Epidemiol*. 1992;136(7):873–883.
35. Leveille SG, Buchner DM, Koepsell TD et al. Psychoactive medications and injurious motor-vehicle collisions involving older drivers. *Epidemiology*. 1994;5(6):591–598.
36. Orriols L, Wilchesky M, Lagarde E et al. Prescription of antidepressants and the risk of road traffic crash in the elderly: a case-crossover study. *Br J Clin Pharmacol*. 2013;76(5):810–815.
37. WHO. The top 10 causes of death. <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
38. CDC. Stroke facts. <https://www.cdc.gov/stroke/facts.htm>
39. Gattlinger T, Posekany A, Niederkorn K et al. Predicting early mortality of acute ischemic stroke. *Stroke*. 2019;50(2):349-356.
40. Kantor ED, Rehm CD, Haas JS et al. Trends in prescription drug use among adults in the United States from 1999-2012. *JAMA*. 2015;314(17):1818-1831.
41. 교통사고조사규칙 제2조 [경찰청훈령 제837호]

42. Jung SY, Hwang B, Yang BR et al. Risk of motor vehicle collisions associated with medical conditions and medications: rationale and study protocol. *Inj Prev* 2017;23(5):356.
43. Yang BR, Kwon KE, Kim YJ et al. The association between antidepressant use and deaths from road traffic accidents: a case-crossover study. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*. 2019;54:485–495.
44. Rapoport MJ, Zagorski B, Seitz D et al. At-fault motor vehicle crash risk in elderly patients treated with antidepressants. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2011; 19(12):998–1006.
45. Hooper TI, DeBaake SF, Pearse L et al. The use of electronic pharmacy data to investigate prescribed medications and fatal motor vehicle crashes in a military population, 2002–2006. *Accid Anal Prev*. 2010;42(1):261–268.
46. Bjorkenstam C, Moller J, Ringback G et al. An association between initiation of selective serotonin reuptake inhibitors and suicide—a nationwide register-based case crossover study. *Plos One*. 2013;8(9):e73973.
47. Quan H, Sundararajan V, Halfon P et al. Coding algorithms for defining comorbidities in ICD-9-CM and ICD-10 administrative data. *Med Care*. 2005;43(11):1130-1139.
48. Jang SM, Park C, Jang S, Yoon HK, Chin CS, Kim DY et al. Medical service utilization with osteoporosis. *Endocrinol Metab*. 2010;25(4):326-39.

49. Robertson MD, Drummer OH. Responsibility analysis: a methodology to study the effects of drugs in driving. *Accid Anal Prev*, 1994;26(2):243–247.
50. Wang SV, Linkletter C, Maclure M et al. Future cases as present controls: methods to adjust for exposure-time trends. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2011;20:S148.
51. Kim YI, Kim Y, Yoon JL et al. Cohort Profile: National health insurance service-senior (NHIS-senior) cohort in Korea. *BMJ Open*. 2019; 9(7): e024344.
52. Shruthi R, Jyothi R, Pundarikaksha HP et al. A study of medication compliance in geriatric patients with chronic illnesses at a tertiary care hospital. *J Clin Diagn Res*. 2016;10(12): FC40–FC43
53. Gaist D, García Rodríguez LA, Hald SM et al. Antidepressant drug use and subdural hematoma risk. *J Thromb Haemost*. 2020;18:318–327.
54. 박병주. 건강보험 질병코드의 타당도 제고방안 및 자료의 활용방안 수립. 서울대학교 의과대학. 2003.
55. 박종구, 김기순, 이태용 등. 의료보험청구자료중 뇌혈관질환 상병기호의 정확도에 관한 연구. *예방의학회지* 2000;33:76-82.
56. 하정은. 우울증의 진단과 치료. *병원약사회지* 2002;19(3):315-318.
57. Rosenbaum PR and Rubin DB. The Central role of the propensity score in observational studies for causal effects. *Biometrika*. 1983;70(1):41-55.
58. Sato T, Matsuyama Y. Marginal structural models as a tool for standardization. *Epidemiology* 2003;14:6:680-686.

59. Jang EJ, Ahn J, Jung SY, Hwang JS et al. Methods for the control of measured confounders in outcomes research. National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency, 2013.
60. Fine JP, Gray RJ. A Proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk. *J Am Stat Assoc.* 1999;94:496–509.
61. American Psychiatric Association. In: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edn. Text Revision (DSM-IV-TR). Washington, DC: APA, 2000.
62. Wessely S, Kerwin R. Suicide risk and the SSRIs. *JAMA* 2004;292:379–381.
63. Neutel CI, Patten SB. Risk of suicide attempts after benzodiazepine and/or antidepressant use. *Ann Epidemiol.* 1997; 7:568–574.
64. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) – Medicinal products and driving (02/07/2009).  
<http://www.afssaps.fr/Afssaps-media/Publications/Information-in-English>
65. Rapoport MJ, Baniña MC. Impact of psychotropic medications on simulated driving – A critical review. *CNS Drugs* 2007;21:503–519.
66. Orriols L, Wilchesky M, Lagarde E et al. Prescription of antidepressants and the risk of road traffic crash in the elderly: a case-crossover study. *Br J Clin Pharmacol.* 2013;76(5):810-815.
67. Dong YH, Wang SV, Gagne JJ et al. Comparison of different case-crossover variants in handling exposure-time trend or persistent-user bias: using dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and the risk of heart failure as an

- example. Value Health. 2019.
68. Delaney JA, Suissa S. The case-crossover study design in pharmacoepidemiology. *Stat Methods Med Res.* 2009;18:53-65.
69. Greenland S. Confounding and exposure trends in case-crossover and case-time-control designs. *Epidemiology.* 1996;7:231-239.
70. Shahn Z. Trends in control of unobserved confounding. *Epidemiology.* 2017;28(4):537-539.
71. Ehret M. Treatment of posttraumatic stress disorder: Focus on pharmacotherapy. *Ment Health Clin.* 2019; 9(6): 373–382.
72. Tonks A. Withdrawal from paroxetine can be severe, warns FDA. *BMJ* 2012;324(7332):260.
73. Hindmarch I, Kimber S, Cockle SM. Abrupt and brief discontinuation of antidepressant treatment: effects on cognitive function and psychomotor performance. *Int Clin Psychopharmacol.* 2000; 15(6):305–318.
74. Pollack MH, Simon NM, Worthington JJ et al. Combined paroxetine and clonazepam treatment strategies compared to paroxetine monotherapy for panic disorder. *J Psychopharmacol Actions.* 2003 Sep;17(3):276-282.
75. Seedat S, Stein MB. Double-blind, Placebo-controlled assessment of combined clonazepam with paroxetine compared with paroxetine monotherapy for generalized social anxiety disorder. *J Clin Psychiatry.* 2004;65(2):244-248.
76. Korea Institute of Drug Safety and Risk Management (2015) Instruction of changing the label according to the results of reexamination study.  
<https://www.drugsafe.or.kr/iwt/ds/ko/bbs/EgovBbs.do?bbsId=BBSMST>

R\_000000000051&nttId=1521.

77. Korean society for affective disorders and Korean college of neuropsychopharmacology, Korean medication algorithm project for depressive disorder (2012).  
  
<http://www.theksad.or.kr/data/etc/beflmp19FIOW.pdf>.
78. Chen Y, Guo JJ, Li H et al. Risk of cerebrovascular events associated with antidepressant use in patients with depression: A population-based, nested case-control study. *Ann Pharmacother*. 2008;42(2):177-184.
79. Chan CH, Huang HH, Lin CH et al. Risk of first onset stroke in SSRI-exposed adult subjects: survival analysis and examination of age and time effects. *J Clin Psychiatry*. 2017;78(8):e1006–e1012.
80. Bonvento G, MacKenzie ET, Edvinsson L. Serotonergic innervation of the cerebral vasculature: relevance to migraine and ischaemia. *Brain Res Brain Res Rev*. 1991;16:257-263.
81. Muhonen MG, Robertson SC, Gerdes JS, et al. Effects of serotonin on cerebral circulation after middle cerebral artery occlusion. *J Neurosurg*. 1997;87:301-306.
82. Ducros A, Boukobza M, Porcher R et al. The clinical and radiological spectrum of reversible cerebral vasoconstriction syndrome. A prospective series of 67 patients. *Brain*. 2007;130, 3091-3101.
83. Ducros A. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome. *Lancet Neurol*. 2012;11:906-917.
84. Dodick DW, Eross EJ, Drazkowski JF et al. Thunderclap headache associated with reversible vasospasm and posterior leukoencephalopathy

- syndrome. *Cephalalgia*. 2003;23:994-997.
85. Aneesh B. Singhal, Rula A et al. Reversible Cerebral vasoconstriction syndromes analysis of 139 cases. *Arch Neurol*. 2011;68(8):1005-1012.
86. Ni W, Watts SW. 5-hydroxytryptamine in the cardiovascular system: focus on the serotonin transporter (SERT). *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2006;33(7):575-583.
87. Golino P, Piscione F, Willerson JT et al. divergent effects of serotonin on coronary-artery dimensions and blood flow in patients with coronary atherosclerosis and control patients. *N Engl J Med*. 1991;324(10):641-648.
88. Berney P. Dose-response relationship of recent antidepressants in the short-term treatment of depression. *Dialogues Clin Neurosci*. 2005;7(3):249-262.
89. Wang YP, Chen YT, Tsai CF et al. Short-term use of serotonin reuptake inhibitors and risk of upper gastrointestinal bleeding. *Am J Psychiatry*. 2014;171:54-61.
90. Vestergaard P, Prieto-Alhambra D, Javaid K et al. Fractures in users of antidepressants and anxiolytics and sedatives effects of age and dose. *Osteoporos Int*. 2013;24(2):671–680.
91. Henz M, Tiniakov R, Samarel A et al. Chronic fluoxetine reduces autonomic control of cardiac rhythms in rats with congestive heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2013;304(3):H444-454.
92. Shively CA, Register T, Appt SE et al. Effects of long-term sertraline treatment and depression on coronary artery atherosclerosis in premenopausal female primates. *Psychosom Med*. 2015;77(3):267-78.

93. Silverstein-Metzler MG, Justice JN, Appt SE et al. Long-term sertraline treatment and depression effects on carotid artery atherosclerosis in premenopausal female primates. *Menopause*. 2017;24(10):1175–1184.
94. Rami M, Guillaumat-Prats R, Rinne P et al. Chronic intake of the selective serotonin reuptake inhibitor fluoxetine enhances atherosclerosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2018;38(5):1007-1019.
95. Anttila SA, Leinonen EV. A Review of the pharmacological and clinical profile of mirtazapine. *CNS Drug Rev*. 2001;7(3):249-264.
96. Coupland C, Dhiman P, Morriss R et al. Antidepressant use and risk of adverse outcomes in older people: population based cohort study. *BMJ* 2011;343:d4551.
97. Fuller RW, Holland DR, Yen TT et al. Antihypertensive effects of fluoxetine and L-5-hydroxytryptophan in rats. *Life Sci* 1979;25:1237-1242.
98. Kim JY, Kang K, Kang J et al. Executive summary of stroke statistics in Korea 2018: A report from the epidemiology research council of the Korean stroke society. *J Stroke*. 2019;21(1):42–59.
99. Boehme AK, Esenwa C. Stroke Risk Factors, Genetics, and Prevention. *Circ Res*. 2017;120(3):472–495.
100. Peyravian N, Dikici E, Deo S et al. Opioid antagonists as potential therapeutics for ischemic stroke. *Progress in Neurobiology*. 2019;182: 101679.
101. Cadarette SM, Gagne JJ, Solomon DH et al. Confounder summary scores



when comparing the effects of multiple drug exposures.  
Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2010;19:2-9.

# Abstract

**Kyoung-eun Kwon**

Preventive medicine

The Graduated School

Seoul National University

**Introduction:** Depression is a common illness worldwide with more than 264 million people affected and antidepressants are some of the most commonly used medications, but little information is available about the effects of antidepressant treatment on the risk of traffic accidents in adult drivers, and studies have produced controversial results regarding whether using antidepressants increased the risk of ischemic stroke in elderly depressive patients or not. The objectives of this study were to evaluate the relationships between using antidepressants and the risk of fatality in road traffic accidents through case-crossover study and the risk of ischemic stroke through retrospective cohort study.

**[Impact of antidepressant use on deaths from road traffic accidents]**

**Methods:** We used Korean national road traffic authority database linked with National Health Insurance Service (NHIS) database between January 1, 2010 and December 31, 2014 and applied case-crossover design. The study subjects were adult drivers who died from traffic accidents within 30 days and had been prescribed antidepressants within 1 year prior to the date of traffic accident. We

matched one hazard period and four control periods individually and compared the status of prescription for antidepressants. The odds ratios(ORs) and 95% confidence intervals(CIs) were estimated by using conditional logistic regression. Also, case-case-time-control design was applied to adjust the increasing trend over time in use of antidepressants.

**Results:** 1,250 antidepressant using adult drivers were included, and an increased risk was observed during the 30-day hazard period (OR=1.30, 95% CI: 1.03-1.63). Selective serotonin reuptake inhibitors(SSRIs) and serotonin–norepinephrine reuptake inhibitors(SNRIs) showed statistically significant higher risk, but tricyclic antidepressants(TCAs) did not. However, after adjusting for increased utilization trend over time of antidepressants, the associations of all antidepressants did not remain. Only paroxetine and milnacipran demonstrated increased risks as ever with no obvious change in their utilization trend, but the risk of milnacipran had been possibly over-estimated because of the small number of populations.

#### **[Impact of antidepressant use on ischemic stroke]**

**Methods:** For the risk of ischemic stroke, we used NHIS-senior cohort database. A cohort consisted of elderly patients who diagnosed with depressive disorder more than once between January 1, 2003 and December 31, 2015, and excluded patients who had been diagnosed with cerebrovascular disease including stroke any time before index date and prescribed antidepressants during 1 year before

index date. Exposure drugs were TCA, SSRI, SNRI and other antidepressants and they categorized as following according to the degree of serotonin reuptake inhibition: strong serotonin reuptake inhibitors, intermediate serotonin reuptake inhibitors, and weak serotonin reuptake inhibitors. Study subjects were observed until first hospitalization or visit emergency department because of the ischemic stroke. We used standardized morbidity ratio(SMR) weights with propensity score to minimize potential bias from imbalances in covariates distribution among each group. Crude and adjusted hazard ratios(HRs) and their 95% CIs were estimated by using multivariate Cox proportional hazard models to estimate association between the use of antidepressants and the risk of ischemic stroke.

**Results:** Among total 42,137 patients, 6,621 patients were non-users and 35,516 patients were antidepressants users (the number of patients who were prescribed strong serotonin reuptake inhibitors 6,467, intermediate serotonin reuptake inhibitors 14,967, and weak serotonin reuptake inhibitors 14,082). The incidence rate of ischemic stroke in non-user group was 51.18/1,000 person-years, 48.51, 50.95, and 53.76/1,000 person-years in weak, intermediate and strong serotonin reuptake inhibitor user group, respectively. After weighted by SMR and adjusted by confounders, adjusted HRs were estimated. The risk of ischemic stroke was 1.24 times higher in strong serotonin reuptake inhibitor users than non-users. The risk was significant in elderly depressive disorder patients who were prescribed strong serotonin reuptake inhibitors more than 28

days/14 DDD or, intermediate serotonin reuptake inhibitors more than 56 days/56 DDD, continuously.

**Conclusion:** Considering the trends of antidepressant utilization, the use of paroxetine increased the risk of fatal traffic accidents because of its sedation effect or withdrawal syndrome. And higher risks of ischemic stroke were observed in patients who were prescribed strong serotonin reuptake inhibitor more than 28 days or intermediate serotonin reuptake inhibitors more than 56 days. The evidence showed that when prescribing antidepressants for drivers, other SSRIs should be considered ahead of paroxetine, and careful attention is needed in prescribing antidepressants to elderly patients with the consideration of degree of serotonin reuptake inhibition.

---

**Key Words:** depressive disorder, antidepressants, serotonin reuptake inhibition, road traffic accident, ischemic stroke

**Student Number:** 2014-30595

\* The partial contents of this work were published in Journal of Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology (Yang BR, Kwon KE, Kim YJ et al. The association between antidepressant use and deaths from road traffic accidents: a case-crossover study. Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology. 2019;54:485–495.)

Supplement Table 1. Motor vehicle collision report form in present study

■ ROAD ACT [Addenda Article No. 21 form] <Amended 2015.6.30.>

## Motor Vehicle Collision Report (1) (Site Investigation Report)

Traffic -

Investigation registration Number:  
( . . )

Recipient:

Sent by:

Chief of Police

Date		Motor Vehicle Collision Number:									
Location	Venue										
	Characteristics	(Name of road and place of crash)									
Type of crash		<input type="checkbox"/> Vehicle and pedestrian <input type="checkbox"/> Vehicle and Vehicle <input type="checkbox"/> Single Vehicle <input type="checkbox"/> Crosswalk <input type="checkbox"/> Vehicle: Others									
Damage Characteristics	<input type="checkbox"/> Property Damage <input type="checkbox"/> Human Injury <input type="checkbox"/> 3. Property Damage and Human Injury <input type="checkbox"/> No damage <input type="checkbox"/> Injury to self		Number of Vehicles Involved in MVC								
	Injuries: Number of fatalities:		Number of Critical Injuries:		Number of Light Injuries:						
	Number of Injuries Reported:		Total Cost of Damage (won)								
	Owner of Damaged Property Excluding Vehicle		Name:		Citizen Registration Number:						
		Value of Damage excluding vehicle:		(thousand won)		Telephone:					
Vehicle 1	Vehicle Registration Number	Vehicle Type		Manufacturer/Model		Model Year					
	Date of Most Recent Inspection	Initial Area of Collision		Primarily Damaged Areas							
	Owner	Address			Telephone						
	Driver	Address			Telephone <input type="checkbox"/> Driver						
	Driver's License Number					Citizen Registration Number					
	Occupation	Protective Equipment Worn		Value of Vehicle Damage		(thousand won)					
	Seating Capacity	Number of Individuals in Vehicle		Insurance Status							
	Cause	Name	Address		Citizen Registration Number	Gender	Age	Occupation	Severity of Injuries	Name of Admitted Hospital	
	1										
	2										
3											
4											
Vehicle 2	Vehicle Registration Number	Vehicle Type		Manufacturer/Model		Model Year					
	Date of Most Recent Inspection	Initial Area of Collision		Primary Areas of Damage							
	Owner	Address			Telephone						
	Driver	Address			Telephone <input type="checkbox"/> Driver						
	Driver's License Number					Citizen Registration Number					



	Human-Induced Causes	Vehicle-Induced Causes	Road Condition-Related Causes
<b>Cause of MVC</b>  <b>1</b> <input type="checkbox"/> <b>2</b> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Neglecting to Face Forward <input type="checkbox"/> Identification Delay due to Environmental Factors <input type="checkbox"/> Incorrect Judgment due to Psychological Factors <input type="checkbox"/> Intentional Driving Behavior <input type="checkbox"/> Incorrect Vehicle Operation <input type="checkbox"/> Poor Mental Health <input type="checkbox"/> Careless Pedestrian <input type="checkbox"/> Other Human-induced causes present <input type="checkbox"/> No Human-induced causes <input type="checkbox"/> Other/unknown	<input type="checkbox"/> Defective Brake System <input type="checkbox"/> Defective Steering System <input type="checkbox"/> Defective Engine System <input type="checkbox"/> Defective Tires <input type="checkbox"/> Defective Lighting System <input type="checkbox"/> Illegal Customization ("Tuning") <input type="checkbox"/> Excessive Window Tinting <input type="checkbox"/> Poor Load Safety Measures <input type="checkbox"/> Other Vehicle-induced Causes Present <input type="checkbox"/> No Vehicle-induced Causes <input type="checkbox"/> Other/unknown	<input type="checkbox"/> Road Form Defects (Dangerous Bend, Steep Slope) <input type="checkbox"/> Poor Night Vision <input type="checkbox"/> Poor Vision due to Road Form (Alignment, Form, etc.) <input type="checkbox"/> Poor Vision due to Obstacles <input type="checkbox"/> Poor Vision due to Weather Conditions <input type="checkbox"/> Obstacles on Road (Construction, Accident, Congestion, Parked/Idle vehicle, Disregarded objects, etc.) <input type="checkbox"/> Slippery Road Surface (Rain, Frost, Snow, etc.) <input type="checkbox"/> Other Road Condition-related Causes Present <input type="checkbox"/> No Road Condition-related Causes <input type="checkbox"/> Other/unknown
<b>Report Situation</b>	Name of Reporter: _____ Telephone of Reporter: _____ Date Received: _____ Report Receiver: _____ Method of Reporting: _____		

(source: Jung SY, Hwang B, Yang BR et al. Risk of motor vehicle collisions associated with medical conditions and medications: rationale and study protocol. Inj Prev 2017;23(5):356.)



Supplement Table 2. Datasets and their contents of the National Health Insurance Service cohort database

DB (number of variables)	Contents
The eligibility of the insured DB (14)	<p>Standard year for the eligibility of the insured</p> <p>Personal identification number is replaced by serial number</p> <p>Sex / Age</p> <p>Date of death</p> <p>Level 1 (detailed) cause of death / Level 2 cause of death</p> <p>Province of residence / District of residence</p> <p>Type of eligibility</p> <p>Percentile group of income level</p> <p>Disability registered year and month / Type of disability registered / Grade of disability registered</p>
The medical treatment DB (called Table 20) [electronic bill of medical treatment] (28)	<p>Personal identification number is replaced by serial number</p> <p>Key sequence number of claim</p> <p>Medical care institution identification number</p> <p>The first day of receiving treatment</p>

Form of claimed bill

Medical subject code

Main disease code / Sub disease code

Route through hospitalization

Type of injuries incurred while on duty

Days of receiving medical care

Days of visit hospitals or inpatient

First date of inpatient

Amount of medical expenses based on claims

Expenses paid by beneficiary based on claims / Expenses paid by insurer based on claims

DRG number of claim

The medical treatment	Key sequence number of claim
DB (called Table 30)	Sequence number
[details of medical treatment bill] (13)	Date of the first treatment
	Code for treatment
	Code for an application of additional rate (Type I or II)
	Amount of unit cost / Amount of cost paid

Amount of daily dose or frequency of medication  
 Total days of medication or frequency of medication  
 Amount of single dose

The medical treatment	Key sequence number of claim
DB (called Table 40)	Sequence number
[details of disease] (5)	Date of the first treatment
	Code for medical examination / Code for disease

The medical treatment	Key sequence number of claim
DB (called Table 60)	Sequence number
[details of prescription]	Date of the first treatment
(11)	Code for treatment
	Code for generic medication name
	Amount of single dose / Amount of daily dose
	Total days of medication or frequency of medication
	Amount of cost

(source: adapted from Lee J, Lee JS, Park SH et al. The National Health Insurance Service–National Sample Cohort (NHIS-NSC), South Korea. International Journal of Epidemiology, 2017;46(2))